



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE
CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**Incidencia de neoplasias en los pacientes
trasplantados de pulmón y análisis de los factores de
riesgo**

**Incidence of malignancies in lung transplant patients
and analysis of risk factors**

Autor: D. Pablo Santiago Patterson

Directores: D. David Iturbe Fernández

D. José Manuel Cifrian

Santander, Mayo 2020

Agradecimientos

En primer lugar, quisiera agradecerles a mis tutores el Dr. David Iturbe Fernández y el Dr. José Manuel Cifrián la ayuda prestada, sin la cual no habría sido posible la realización de este trabajo. En concreto, agradecerles las tutorías, los e-mails enviados, la resolución de dudas que me fueron surgiendo a lo largo del trabajo, las correcciones, y en definitiva la dedicación y el esfuerzo. Con todo ello, hicieron posible que la tarea de realizar este trabajo fuese más sencilla y agradable, dentro de las dificultades y el tiempo que conlleva.

También me gustaría agradecerle a la Universidad de Cantabria y al Hospital Universitario Marqués de Valdecilla el haberme facilitado los medios e instalaciones necesarias que me han ayudado a desarrollar la investigación para la realización del trabajo. Asimismo, quisiera agradecer la dedicación de todos aquellos investigadores que han empleado su tiempo, esfuerzo y trabajo en la investigación sobre las neoplasias asociadas al trasplante pulmonar. Sin ellos y los obstáculos que salvaron a través de sus hallazgos, ni siquiera hubiese sido posible considerar el planteamiento de este trabajo.

Por último, gracias a mi familia y amigos que han supuesto en todo momento un apoyo moral fundamental y necesario para el desarrollo de este trabajo.

Abstract

El trasplante pulmonar (TP) es actualmente una medida terapéutica válida para aquellos pacientes que tienen una enfermedad respiratoria en fase terminal no oncológica. El objetivo de este estudio es analizar la incidencia y factores de riesgo de neoplasias tras el trasplante de pulmón en una cohorte de pacientes del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. De los 642 pacientes estudiados 67 (10.8%) desarrollaron cáncer en el seguimiento postrasplante. Los tumores más frecuentes por orden de frecuencia fueron el cáncer cutáneo (32.8%), el cáncer de pulmón (29.9%) y el síndrome linfoproliferativo postrasplante (PTLD) (14.9%). En 20 pacientes se diagnosticó cáncer de pulmón en los explantes. La edad es el factor que más influyó en la aparición de cáncer pulmonar ($p<0,009$) y cáncer no cutáneo ($p<0,032$), así como el consumo de tabaco previo en el cáncer de pulmón ($p<0,038$). El tipo de trasplante también resultó significativo en las neoplasias pulmonares ($p<0,001$) y en el cáncer no cutáneo ($p<0,016$). El aumento de rechazos acumulados ($p=0,041$) se asoció con mayor prevalencia de cáncer cutáneo.

ÍNDICE

| | |
|---|--------------|
| 1. Trasplante pulmonar (TP) | 5-9 |
| - 1.1. Indicaciones TP. Selección de donantes y receptores | 5-6 |
| - 1.2. Supervivencia | 6-7 |
| - 1.3. Enfermedad de base | 7-8 |
| - 1.4. Tiempo en la lista de espera | 9 |
| 2. Terapia postrasplante. Inmunosupresión y profilaxis | 9-22 |
| - 2.1. Mecanismos inmunológicos del rechazo | 10-11 |
| - 2.2. Inmunosupresión e inmunovigilancia | 11-12 |
| - 2.3. Terapia inmunosupresora de mantenimiento | 12-16 |
| - 2.3.1. Glucocorticoides | 12-13 |
| - 2.3.2. Inhibidores de la calcineurina | 13-14 |
| - 2.3.3. Antimetabolitos | 14-15 |
| - 2.3.4. Inhibidores mTor | 15-16 |
| - 2.4. Terapia inductora | 16-17 |
| - 2.4.1. Anticuerpos policlonales | 17 |
| - 2.4.2. Anticuerpos monoclonales | 17 |
| - 2.5. Profilaxis | 17-20 |
| - 2.5.1. Profilaxis antibiótica prequirúrgica | 18 |
| - 2.5.2. Profilaxis postrasplante | 18-20 |
| - 2.6. Inmunomoduladores | 20-21 |
| - 2.7. Prevención de las complicaciones del tratamiento | 21-22 |
| 3. Complicaciones del trasplante de pulmón | 22-26 |
| - 3.1. Complicaciones del injerto | 22-25 |
| - 3.1.1. Rechazo agudo | 22-23 |
| - 3.1.2. Rechazo humoral | 23 |
| - 3.1.3. Disfunción crónica del injerto (CLAD) | 24-25 |
| - 3.2. Complicaciones sistémicas | 25-26 |
| - 3.3. Neoplasias | 26 |
| 4. Causas de mortalidad | 26-27 |
| 5. Objetivos | 28 |
| 6. Material y métodos | 28-31 |
| - 6.1. Introducción | 28 |
| - 6.2. Obtención de datos | 28-29 |
| - 6.3. Análisis estadístico | 29-30 |
| - 6.4. Resultados | 30 |
| - 6.5. Discusión | 30-32 |
| 7. Resultados | 32-38 |
| - Tabla 3. Resultados agrupados según las variables en todos los TP estudiados | 34 |
| - Tabla 4. Distribución de las variables del receptor en función de las neoplasias en los explantes y significación estadística | 35 |
| - Tabla 5. Distribución de las variables del receptor en función de cáncer de pulmón y significación estadística | 36 |
| | 37 |

| | |
|--|--------------|
| - Tabla 6. Distribución de las variables del receptor en función de cáncer no cutáneo y significación estadística. | 38 |
| 4 | |
| - Tabla 7. Distribución de las variables del receptor en función de cáncer cutáneo y significación estadística | |
| 8. Discusión | 38-46 |
| - Neoplasias en los explantes | 39-40 |
| - Cáncer de pulmón | 40-43 |
| - Cáncer no cutáneo | 43-45 |
| - Cáncer cutáneo | 45-46 |
| 9. Conclusiones | 47 |
| 10. Referencias | 47-52 |

1. TRASPLANTE PULMONAR.

Desde hace aproximadamente unos 25 años se considera el TP como una opción terapéutica para una variedad de patologías respiratorias con una reducida esperanza de vida. En 1963 se realizó el primer trasplante pulmón, demostrando que era posible realizarlo. Veinte años más tarde Cooper realizó el primer trasplante con una esperanza de vida significativa(1). Desde entonces el número de TP ha ido en aumento, con un aumento llamativo en número de trasplantes realizados registrados por la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón (ISHLT) desde 1988, en el que se realizaron 69, hasta 2017 en el que el número de trasplantes realizados fue de 4452, alcanzando el mayor número de trasplantes en 2016 con 4567(2). Dentro del trasplante de pulmón es posible realizar un trasplante unipulmonar, bipulmonar o cardiopulmonar. Dentro de los trasplantes exclusivamente pulmonares, la proporción de trasplantes unipulmonares es cada vez menor, siendo en 2019, los trasplantes bipulmonares un 81% del total de procedimientos realizados(2).

España es un referente a nivel mundial, tanto en la donación como en el trasplante de órganos. El número de donantes registrados por la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) se incrementa anualmente, liderando actualmente la tasa de donantes por millón de población (pmp) a nivel mundial, siendo en 2017 de 46.9 pmp(3). Este incremento anual se debe a la combinación de múltiples factores que combinan, la generosidad de la población española con un sistema de donación de órganos eficiente y efectivo.

En España el número de TP realizados en 2017 fue 7.8 pmp, con un número absoluto de 363 trasplantes (4), estimándose que realizó un 8% de los TP a nivel mundial (2, 4). España cuenta actualmente con siete centros a nivel nacional donde se realizan TP, entre los que se encuentra el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV), centro del cual se han obtenido los pacientes para realizar la base de datos con la que se trabajará en este proyecto. En 2018 se realizaron un total de 48 trasplantes, ocupando la cuarta plaza a nivel nacional, con un total acumulado de 613 trasplantes desde 1990 hasta 2018 (4).

1.1. INDICACIONES DEL TP. SELECCIÓN DE DONANTES Y RECEPTORES

La selección del candidato es fundamental de cara a la supervivencia, así como para el desarrollo de posibles complicaciones. Para ello el posible candidato a TP debe cumplir una serie de condiciones; se considera candidato a TP todo aquel paciente con una enfermedad pulmonar crónica en estado avanzado con evidencia de progresión de la misma una vez empleados todos los recursos terapéuticos disponibles, y que cumpla las siguientes características(5):

- Elevado riesgo (>50%) de muerte debido a la enfermedad respiratoria en un periodo inferior a 2 años si no se realiza el trasplante pulmonar.
- Alta probabilidad (>80%) de sobrevivir más de 90 días tras la realización del TP

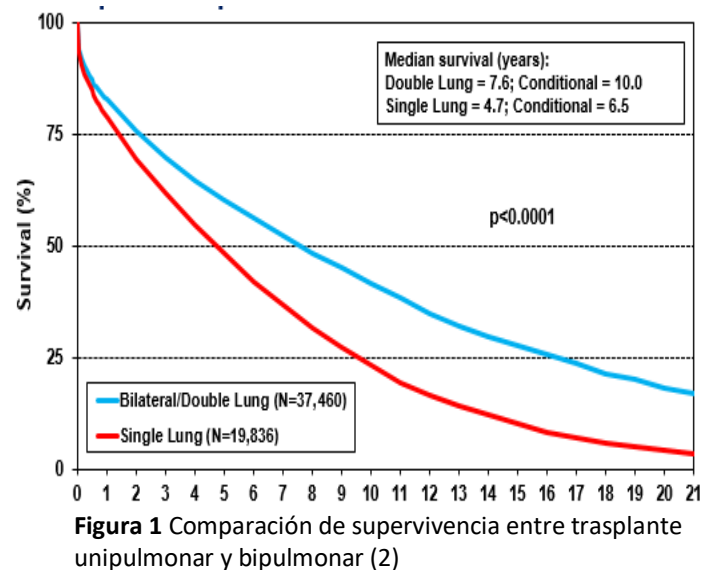
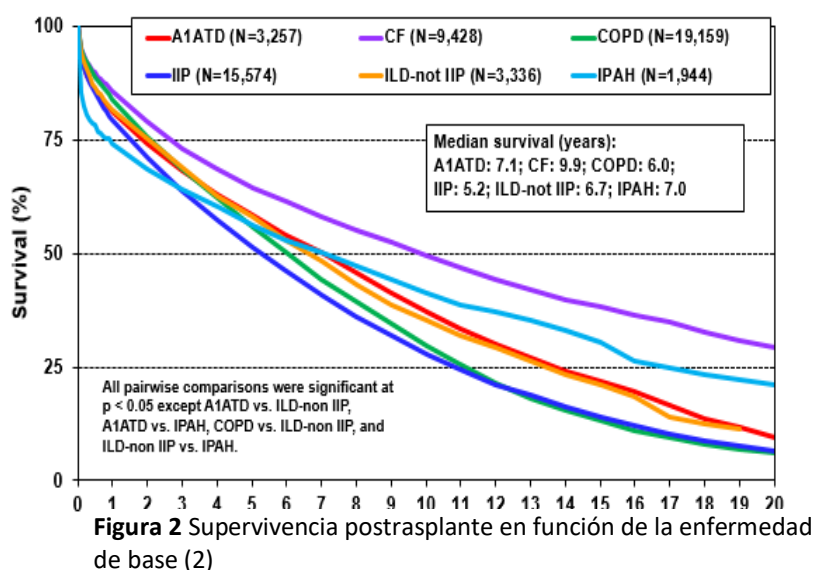
- Alta probabilidad (>80%) de supervivencia postrasplante a 5 años desde un punto de vista clínico suponiendo un adecuado funcionamiento del injerto.

Sin embargo, no es suficiente con que se cumplan las indicaciones, sino que también se deben de tener en cuenta una serie de contraindicaciones, puesto que la realización de un TP es un proceso complejo con un alto riesgo de morbilidades y mortalidad perioperatorias. Se debe realizar un estudio individualizado de cada paciente en el que se tengan en cuenta las indicaciones y contraindicaciones, tanto absolutas como relativas, y que la Unidad de Trasplante valore el riesgo-beneficio que conlleva la realización de la intervención. Las contraindicaciones absolutas engloban condiciones en las que el TP no supone un incremento en la esperanza de vida o que, el propio trasplante o su tratamiento, suponen un riesgo añadido a alguna comorbilidad, como la presencia de una enfermedad neoplásica activa o reciente o disfunciones orgánicas asociadas, entre otras.

El momento ideal para realizar el trasplante sería un equilibrio entre una situación basal lo suficientemente deteriorada para requerir un trasplante, pero lo suficientemente buena para superar la intervención quirúrgica y el postoperatorio. El médico del paciente es quien decide si es subsidiario de entrar en la lista de espera de la unidad de trasplantes o no, para lo cual se basará en la ganancia de supervivencia con el trasplante, la enfermedad de base y del tiempo que permanecerá en la lista de espera.

1.2. SUPERVIVENCIA

En 2017 la mediana de supervivencia global fue de 6.7 años y de 8.9 años en aquellos que sobrevivieron el primer año postrasplante(2). La supervivencia en el TP ha ido progresivamente en aumento con el paso de los años. Se ha producido un incremento notable en la supervivencia de la primera era (1991-2001) respecto a las eras posteriores, mientras que entre las dos eras posteriores (2002-2009/2010-2017) no ha habido grandes diferencias. El aumento más significativo de la supervivencia ha sido en el primer año postrasplante, mientras que en la supervivencia a 5 años postrasplante



esta diferencia ha sido menos notoria. Este patrón sugiere que el aumento de la supervivencia se debe principalmente a una reducción en las complicaciones postrasplante, debido a una mejoría en las técnicas quirúrgicas y a los cuidados en el postoperatorio inmediato(6).

En la era más reciente los factores que se han asociado con una mayor supervivencia han sido el sexo femenino, la fibrosis quística (FQ) y linfangioleiomiomatosis como enfermedad de base. Quienes reciben un trasplante bipulmonar tienen una mayor mediana de supervivencia que quienes recibieron un trasplante unipulmonar (2) (Figura 1). Los pacientes subsidiarios de trasplantes bipulmonares tienen una menor edad, lo cual dejaría una cohorte envejecida y con más morbilidades en referencia a los trasplantes unipulmonares, pudiendo estar en relación con la menor supervivencia a largo plazo de este grupo.

Por otro lado, hay factores que se han asociado con una menor supervivencia, como son el mal emparejamiento serológico (donante IgG positivo, receptor negativo) para CMV, hipertensión arterial (HTA) y diabetes mellitus (DM) en el donante, retrasplante o una mala situación basal pretrasplante(2).

Un factor importante a tener en cuenta, especialmente en la supervivencia a largo plazo es la edad, tanto del receptor como del donante. Se ha visto que a cuanto mayor es la edad, en ambos casos, mayor es la mortalidad a largo plazo(2).

1.3. ENFERMEDAD DE BASE

Dentro de las patologías que son indicación de trasplante las más prevalentes son:

1. **Enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID):** Debido al importante crecimiento que ha sufrido en los últimos años actualmente se corresponde con la principal indicación de trasplante. Es importante tener en cuenta que este grupo engloba las neumonías intersticiales idiopáticas (NII) y las enfermedades intersticiales no NII. Por separado se corresponderían con la segunda y la cuarta indicación respectivamente.
2. **EPOC:** Se corresponde con la principal indicación como grupo por sí solo, pero desde 2007 ha sido superada por las EPID
3. **Fibrosis quística (FQ):** Se corresponde con la principal indicación para el trasplante bipulmonar. Actualmente el descenso de los trasplantes de esta patología va en paralelo con el avance en los tratamientos médicos.

4. **Otras:** Son múltiples las enfermedades con indicación de trasplante. Se adjuntan en la tabla 1(2).

Tabla 1. Frecuencia de cada patología como indicación de trasplante (2)

| Diagnosis | Single lung transplant (n = 19,958) | Bilateral lung transplant (n = 43,572) | All (n = 63,530) |
|-----------------------------------|-------------------------------------|--|------------------|
| COPD | 7,750 (38.8%) | 11,402 (26.2%) | 19,152 (30.1%) |
| IIP | 7,536 (37.8%) | 9,047 (20.8%) | 16,583 (26.1%) |
| Cystic fibrosis | 227 (1.1%) | 9,447 (21.7%) | 9,674 (15.2%) |
| Interstitial lung disease-not IIP | 1,123 (5.6%) | 2,486 (5.7%) | 3,609 (5.7%) |
| Alpha-1-antitrypsin deficiency | 814 (4.1%) | 2,155 (4.9%) | 2,969 (4.7%) |
| Retransplant | 1,003 (5.0%) | 1,553 (3.6%) | 2,556 (4.0%) |
| IPAH | 95 (0.5%) | 1,768 (4.1%) | 1,863 (2.9%) |
| Non-CF—bronchiectasis | 77 (0.4%) | 1,637 (3.8%) | 1,714 (2.7%) |
| Sarcoidosis | 343 (1.7%) | 1,197 (2.7%) | 1,540 (2.4%) |
| Pulmonary hypertension-not IPAH | 140 (0.7%) | 838 (1.9%) | 978 (1.5%) |
| LAM/tuberous sclerosis | 161 (0.8%) | 420 (1.0%) | 581 (0.9%) |
| Connective tissue disease | 169 (0.8%) | 395 (0.9%) | 564 (0.9%) |
| Obliterative bronchiolitis | 79 (0.4%) | 460 (1.1%) | 539 (0.8%) |
| Cancer | 8 (0.0%) | 30 (0.1%) | 38 (0.1%) |
| Other | 433 (2.2%) | 737 (1.7%) | 1,170 (1.8%) |

Abbreviations: CF, cystic fibrosis; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; IIP, idiopathic interstitial pneumonia; IPAH, idiopathic pulmonary arterial hypertension; LAM, lymphangioleiomyomatosis

La supervivencia después del trasplante está en relación con la enfermedad de base (Figura 2). Se ha visto que determinadas patologías se han relacionado con un riesgo aumentado de complicaciones postoperatorias y de disfunción primaria del injerto. Además, la enfermedad de base guarda relación con la edad del paciente, que como se ha visto antes influye en la supervivencia a largo plazo. De esta forma, los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) son los que tienen una mayor supervivencia en el primer año postrasplante, pero tienen una menor supervivencia a 10 años en comparación con el resto de patologías de base, a excepción de las enfermedades intersticiales (6, 7). Por otro lado, quienes reciben un trasplante consecuencia de hipertensión pulmonar idiopática (HPI) son los que tienen una supervivencia más reducida en el primer año después del trasplante, pero que en la supervivencia a 10 años se aproxima a los pacientes con fibrosis quística (FQ), que presenta la mayor supervivencia a 10 años, siendo la enfermedad intersticial pulmonar la que presenta un peor pronóstico a 10 años(2).

Estas tendencias guardan relación con lo que se ha mencionado anteriormente en lo referente a la supervivencia. Los pacientes con EPOC suelen ser trasplantados a edades más avanzadas que el resto de patologías, y a su vez, dentro de este grupo son los de mayor edad quienes reciben un trasplante unipulmonar(8), explicando la reducida supervivencia a largo plazo. De la misma forma los receptores con FQ o HPI son subsidiarios en la mayoría de los casos de trasplantes bipulmonares, y dentro de estos los pacientes con FQ reciben el trasplante a una edad temprana, lo que estaría relacionado con su mayor supervivencia a 10 años.

1.4. TIEMPO EN LA LISTA DE ESPERA

Un factor importante a tener en cuenta a la hora de introducir un paciente en la lista de espera es el tiempo que va a permanecer este en ella. Actualmente la demanda de órganos supera el número de donantes, lo que inevitablemente lleva a que muchos pacientes fallezcan en la lista de espera. Esto no es un problema estrictamente clínico, sino que también involucra múltiples principios éticos, siendo, quizás, el principio de justicia el que se más directamente implicado. Atendiendo a esto, una distribución eficiente de receptores en la lista de espera es fundamental para optimizar el uso del injerto, y reducir así la mortalidad en la lista de espera y garantizar, así, la mayor supervivencia posible para cada receptor.

Debido a todo esto, actualmente en algunos países se utiliza el *Lung Allocation Score* (LAS); establece un valor numérico teniendo en cuenta múltiples variables que predicen la supervivencia tanto en la lista de espera como postrasplante que permite determinar el lugar que debe ocupar cada paciente en la lista teniendo en cuenta la ganancia de supervivencia en relación con el trasplante (9). Sin embargo, en España no se emplea y cada centro gestiona su lista en función de la gravedad de cada paciente y el tiempo en lista de espera. En el HUMV, por ejemplo, los pacientes en lista de espera acuden periódicamente a la consulta de TP, con una cadencia mensual aproximadamente, con el objetivo de valorar su estado clínico y signos de alarma que obliguen a acelerar el proceso.

Esta desproporción entre donantes y receptores ha hecho que múltiples programas de trasplante hayan reducido los criterios exigidos a los donantes para ampliar así el número de donantes disponibles, denominándose *donantes marginales*. Se ha visto que hay resultados ligeramente peores en aquellos pacientes que recibieron pulmones de donantes marginales. Sin embargo, es necesario individualizar de acuerdo a la patología y al paciente para determinar quiénes se beneficiarían de recibir estos órganos, ya que se ha visto que a pesar de que la supervivencia sea ligeramente menor, sigue siendo superior a la de la lista de espera(10, 11). Un aspecto importante a tener en cuenta es la ampliación de los criterios a donantes con un consumo de tabaco superior a 20 paquetes-año, por el posible incremento en el riesgo de malignidad no evidenciable en la radiografía de tórax (11).

2. TERAPIA POSTRASPLANTE: INMUNOSUPRESIÓN Y PROFILAXIS

La inmunosupresión es uno de los principales factores relacionados con el desarrollo de neoplasias en los receptores de TOS. Esto es una combinación de múltiples factores, entre los que destaca una supresión de la función de la inmunidad celular mediada por las células T, que facilita la proliferación maligna. Sin embargo, no se limita a una disminución de la función celular, sino que también se acompaña de una disminución en los mecanismos reparadores del código genético, alterando el funcionamiento celular con el posible desarrollo de células malignas(12-14).

Todo paciente con un TP debe mantener un tratamiento inmunosupresor crónico con el objetivo de evitar los posibles rechazos, tanto agudos como crónicos, y la consiguiente pérdida del órgano. Se debe buscar un equilibrio que permita una inmunosupresión efectiva que evite el deterioro del injerto con una inmunidad suficiente para prevenir las infecciones y la malignidad. Para ello se deben de tener en cuenta una serie de principios básicos:

- El mayor riesgo de rechazo agudo es entre los 3 y 6 primeros meses postrasplante, pues se corresponde con el periodo en el que hay mayor inmunoreactividad contra el injerto, la cual se va reduciendo progresivamente con el paso del tiempo (15). Por esto, la mayor inmunosupresión tiene lugar justo después de la cirugía y se va reduciendo progresivamente a lo largo del primer año con el objetivo de lograr la mínima dosis eficaz para prevenir los posibles rechazos.
- Evitar una inmunosupresión excesiva, fundamentalmente para reducir el riesgo de infecciones y de neoplasias.
- Usar dosis bajas de múltiples fármacos que no interaccionen entre sí; principalmente por dos motivos: en primer lugar, a cuanto mayor es la dosis de un fármaco, mayor probabilidad hay de desarrollar efectos adversos, y, en segundo lugar, el rechazo es consecuencia de una compleja cascada inmune, por lo que bloquear múltiples escalones de este proceso resulta más efectivo.

2.1. MECANISMOS INMUNOLÓGICOS DE RECHAZO

Para diferenciar lo propio de lo extraño, el cuerpo se basa en el reconocimiento de antígenos leucocitarios humanos (HLA) de los cuales existen dos tipos, el tipo I que lo presentan todas las células del organismo y el tipo II que es presentado por las células presentadoras de antígenos (APC). Una de las principales células encargadas de reconocer los HLA son los linfocitos T, siendo estos los principales implicados en el rechazo y diana de las terapias para prevenir el rechazo. A pesar de que el rechazo es un mecanismo dependiente de los linfocitos T, es consecuencia de la interacción de múltiples factores, que se pueden dividir en aloantígeno-independientes y aloantígeno-dependientes (16, 17).

Los factores aloantígeno-independientes incluye la respuesta del sistema inmune al daño tisular. Se desencadena una respuesta inflamatoria inespecífica que conduce a un incremento en la presentación de antígenos por parte de las células del injerto a los linfocitos T del receptor a través de los HLA, lo que desencadena la respuesta a factores aloantígeno-dependientes.

Los antígenos presentados por los HLA tipo II son reconocidos por los linfocitos T helper (CD4). Esto no es suficiente para su activación, sino que precisan también de la coestimulación de las APC y de otros linfocitos T CD4 presentes en la respuesta inmune.

La activación induce su proliferación a través de la producción y liberación de interleucina 2 (IL-2), lo cual va a atraer a linfocitos T citotóxicos (CD8), que reconocerán los antígenos expresados por los HLA tipo I en las células del donante induciendo la expresión de receptores para la IL-2. La unión de la IL-2 a estos receptores conlleva la activación de los linfocitos CD8 que ejercerán su efecto citotóxico sobre las células del donante, además de inducir la liberación de otras citosinas como son la IL-3, IL-4, IL-5 e interferón gamma (INF- γ) que activan a los linfocitos B para que se diferencien a células plasmáticas y produzcan inmunoglobulinas específicas contra los antígenos del donante. Estas inmunoglobulinas a largo plazo inducirán la activación de la cascada del complemento y la liberación de moléculas proinflamatorias y activadoras de los fibroblastos que inducirán progresivamente una obliteración de la vía aérea (17-19). Esto último es la base del rechazo crónico.

Cabe destacar que estos son los mecanismos implicados en el rechazo agudo y crónico, no en el hiperagudo. Este último se debe a la existencia de inmunoglobulinas preformadas en la sangre del receptor frente a los HLA del donante que desencadena una respuesta inmune inmediata frente al injerto con la rápida disfunción del mismo. La realización de pruebas cruzadas antes de la realización del trasplante ha reducido de manera importante la incidencia de este tipo de rechazo (17).

La base de terapia inmunosupresora son fármacos que actúan a distintos niveles en este complejo inmune, principalmente a nivel de los linfocitos T y de la IL-2. La terapia inmunosupresora se divide en fármacos encargados de mantener la inmunosupresión y en fármacos inductores, que son administrados previos al trasplante con el fin de reducir la tasa de rechazos agudos.

2.2. INMUNOSUPRESIÓN E INMUNOVIGILANCIA

A igual que ocurren en el rechazo del injerto en la prevención del desarrollo de neoplasias juega un papel fundamental la inmunidad celular ejerciendo una función de inmunovigilancia. Sin embargo, esta labor de inmunovigilancia no es un fenómeno aislado, sino que forma parte de otro más complejo de *edición de tumores* que tiene un efecto contrapuesto en el desarrollo de neoplasias (20). Las células inmunes ejercen un efecto de selección natural sobre las células neoplásicas, llevado a cabo en tres fases secuenciales(21):

1. **Fase de eliminación:** En esta fase inicial las células malignas recién formadas son identificadas y destruidas por las células NK y los linfocitos TCD8. Si esta fase tiene éxito la totalidad de las células tumorales son destruidas, sin embargo, si alguna de ellas sobrevive el cáncer entra en la siguiente fase.
2. **Fase de equilibrio:** El crecimiento del tumor es prevenido por el sistema inmune, sin embargo, debido a la selección constante ejercida por el sistema inmune y a la alta tasa de mutaciones debida a la inestabilidad genética de las células tumorales, nuevas variantes menos inmunogénicas y con capacidad inmunosupresora se van desarrollando. La capacidad de inmunosupresión de las

células tumorales va a generar que esta fase dependa a su vez del balance entre células inmunes activas frente al tumor e inmunosuprimidas. Durante esta fase también interviene la inmunidad adaptativa mediante la generación de células T centrales de memoria T_{CM} encargadas de dirigir una respuesta específica frente a antígenos tumorales coordinada con la respuesta innata(22).

- 3. Fase de escape:** La reducción de la inmunogenicidad en combinación con la inmunosupresión sobrepasa la respuesta inmune facilitando el crecimiento y diseminación del tumor.

La depleción de la inmunidad celular por parte de terapia inmunosupresora compromete la fase de eliminación del tumor al afectar directamente a la capacidad efectora de la respuesta celular, facilitando el desarrollo de una fase de equilibrio. Esta es mantenida en el tiempo debido al carácter crónico del tratamiento inmunosupresor, que a su vez compromete la misma al alterar el equilibrio entre la inmunidad innata y adaptativa y favorecer el desbalance entre células efectoras e inmunocomprometidas, alcanzando con mayor facilidad la fase de eliminación.

Al intervenir el sistema inmune en el desarrollo de tumores, el compromiso del mismo también está relacionado con las características de los mismos. De esta forma, se ha visto que los tumores que se desarrollan en personas inmunocomprometidas son más inmunogénicos, ya que han estado sometidos a una menor presión por parte del sistema inmune del huésped. Esto hace que estos tumores sean más sensibles a la inmunoterapia o la reversión de la misma, aunque esto pone en riesgo el injerto al aumentar el riesgo de rechazo (21).

En un metaanálisis de 2007 se comparó la incidencia de neoplasias entre pacientes diagnosticados de infección por el VIH y trasplantados de órgano y se vio que el patrón de incidencia era similar en ambos casos (12), poniendo de manifiesto la existencia de un fenómeno de inmunovigilancia mediado por la inmunidad celular. Esto también se ha visto en estudios similares posteriormente (23).

2.3. TERAPIA INMUNOSUPRESORA DE MANTENIMIENTO

2.3.1. GLUCOCORTICOIDES (GC)

La terapia inmunosupresora de los TOS siempre ha incluido glucocorticoides. Los glucocorticoides regulan la respuesta inmune actuando a nivel celular y a nivel transcripcional. A nivel celular actúan directamente sobre las células efectoras del sistema inmune induciendo la apoptosis de linfocitos T, neutrófilos, basófilos y eosinófilos, reduciendo consecuentemente la inflamación(24).

Sin embargo, su principal efecto es ejercido a nivel de la transcripción genética mediante la inhibición de la transcripción de la mayoría de genes proinflamatorios. Bloquean el factor nuclear kappa-beta (NF- κ B) y la proteína activadora 1 (AP-1) a través de proteínas quinas activadas por mitógenos (MAPK). Esto tiene como consecuencia la inhibición de la secreción de citosinas proinflamatorias por células del sistema inmune, como la IL-1,

IL-2, IL-6 o INF- γ . La inhibición de la producción de IL-1 por parte de los macrófagos, que tiene como consecuencia una reducción de la síntesis de IL-2 a nivel de los linfocitos T, bloqueando uno de los principales brazos efectores a nivel del rechazo. Así mismo, también inducen la producción de citosinas antiinflamatorias como es la IL-10, que tiene entre sus funciones regular la respuesta inmune de los linfocitos CD4(15, 24, 25).

Son fármacos sujetos a múltiples efectos secundarios. A pesar de que algunos aparecen de forma aguda dosis dependiente, como la labilidad emocional, la mayoría aparecen como consecuencia de su uso crónico, por lo que siempre se trata de buscar la mínima dosis eficaz. Los más importantes son la diabetes, HTA, alteración del metabolismo lipídico, prolongación en el tiempo de cicatrización, infecciones oportunistas o la osteoporosis (15).

2.3.2. INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA (CNIs)

Los CNIs actúan directamente a nivel de los linfocitos T, sobre la calcineurina, que es una enzima intracelular necesaria para la síntesis de la IL-2. Este grupo incluye a la ciclosporina (CsA) y al tacrolimus (TAC). Constituyen uno de los pilares fundamentales de la terapia inmunosupresora, hasta el punto de que actualmente no hay terapia inmunosupresora en el trasplante de pulmón aprobada sin CNIs debido a falta de evidencia (15).

- **Ciclosporina:** Fue el primer CNIs comercializado. La CsA se activa cuando entra al interior de los linfocitos T para unirse a las ciclofilinas. Posteriormente el complejo CsA-ciclofilinas se une a la calcineurina inhibiendo su acción. Paralelamente también estimula la liberación de factor de crecimiento transformante β (TGF- β) que inhibe la proliferación de linfocitos T activados por la IL-2 y la consecuente activación de linfocitos T CD8 (26).
- **Tacrólimus.** Actualmente es el CNIs más empleado en el TP, siendo empleado actualmente en aproximadamente el 90% de las terapias inmunosupresoras(2). Actúa a nivel intracelular, como la CsA, uniéndose a las *TAC-binding proteins* (FKBPs), complejo que se une a la calcineurina inhibiendo su función (26).

Ambos fármacos comparten similares efectos adversos. Sus principales efectos adversos incluyen nefrotoxicidad, HTA, neurotoxicidad, alteraciones metabólicas como diabetes o hiperlipidemia, infecciones oportunistas.

Un efecto adverso a destacar es el aumento del riesgo de carcinoma escamoso, pues se ha visto que interfieren con los mecanismos reparadores del ADN frente a la UAV-B. Además, el TGF- β es un factor de crecimiento implicado en el desarrollo de tumores. También se ha visto que incrementan el riesgo de procesos linfoproliferativos al inducir la secreción de IL-6 en los linfocitos B infectados por el EBV, al cual induce la activación y proliferación de los mismos (27, 28). Estos efectos se han visto fundamentalmente con la CsA (21)

En estudios comparativos entre el TAC y la CsA se ha visto que la terapia inmunosupresora con TAC tiene una menor incidencia de rechazos agudos y de bronquiolitis obliterante (BO). Además, se ha visto que el TAC tiene una menor incidencia de insuficiencia renal y que consigue una inmunosupresión más potente a una misma dosis. Debido a esto y a lo mencionado anteriormente se emplea en mayor medida el TAC que la CsA (15, 29)

2.3.3. ANTIMETABOLITO

El mecanismo de acción de estos fármacos consiste en interferir con el metabolismo de los ácidos nucleicos, y, consecuentemente, con la mitosis, impidiendo la proliferación celular. A este grupo pertenecen la azatioprina (AZA) y el micofenolato de mofetilo (MMF).

- **Azatioprina (AZA):** Interviene con los precursores de la síntesis de purina inhibiendo la síntesis tanto de ADN como de ARN, lo que impide la proliferación de linfocitos T y B. Además, se ha visto que los metabolitos de la azatioprina transforman la coestimulación de CD28 en una señal apoptótica causando una depleción de linfocitos (15, 26).

La AZA es metabolizada en el interior celular a 6-mercaptopurina (6-MP), la cual puede seguir dos rutas metabólicas para formar dos nucleósidos distintos: la 6-tioguanina (6-TG) y la 6-metilmercaptopurina ribosa (6-MMP_r), estando esta última mediada por la tiopurina metiltransferas (TPMT). La 6-TG está más involucrada con la acción inmunosupresora, mientras que la 6-MMP_r es hepatotóxica. Existe variación en la actividad de la TPMT en la población, lo que puede llevar a un exceso de actividad inmunosupresora o hepatotóxica de la AZA en función de si esta tiene una menor actividad o mayor actividad respectivamente. Sin embargo, actualmente no está indicado el determinar la actividad de la TPMT antes de iniciar el tratamiento con AZA, pero si está indicado un seguimiento estrecho con un hemograma y perfil hepático en los pacientes tratados con este fármaco (30).

La AZA está clasificada como carcinogénico por la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC). La incorporación de 6-TG puede generar mutaciones sobre el sistema reparador del ADN, perdiendo los antimetabolitos su efecto citotóxico seleccionando células con un fenotipo que predispone a las mutaciones (21).

- **MMF:** Actualmente es el antimetabolito más empleado en la terapia inmunosupresora del TP, empleándose en aproximadamente el 80% de los pacientes (2). El MMF es un profármaco cuyo metabolito activo es ácido micofenólico (MPA). Este último es potente inhibidor de la síntesis de los nucleótidos de guanosina en el interior de los linfocitos. Esto provoca una inhibición de la proliferación de los linfocitos T y B y de la glicosilación y expresión de moléculas de adhesión. Las dosis empleadas para la profilaxis contra el rechazo no tienen efecto sobre el crecimiento tumoral (31).

En un estudio con dos cohortes amplias de pacientes trasplantados se ha visto que el MMF no se relaciona con un mayor riesgo de linfomas o neoplasias (32).

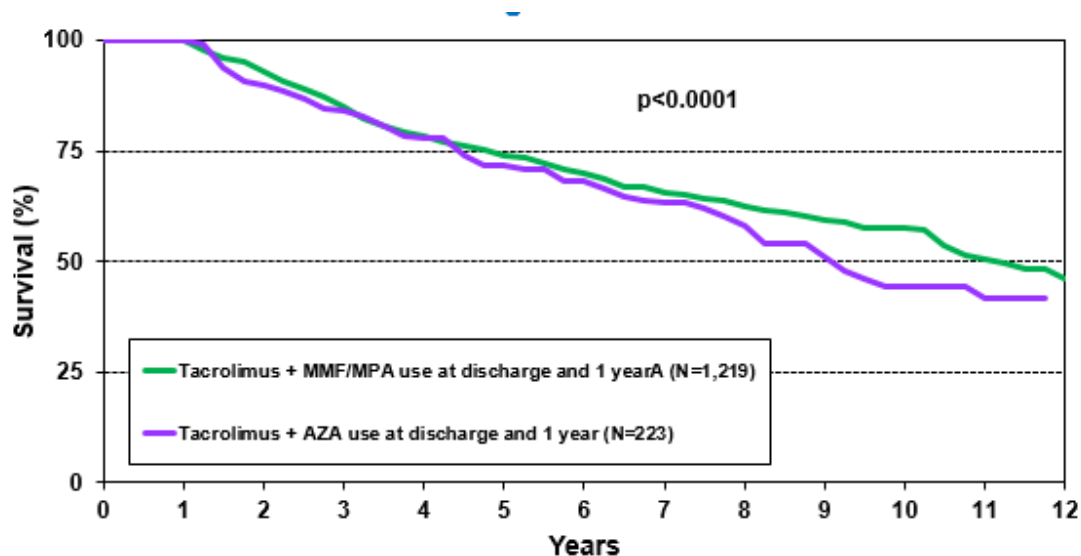


Figura 3. Supervivencia condicionada a 1 año de MMF frente a AZA en asociación con TAC (4)

La superioridad del MMF sobre la AZA está claramente demostrada en el TOS (15), sin embargo, en el TP los resultados no son tan claros. No se ha visto una clara superioridad respecto a tasas de rechazos agudos ni BO. En asociación con TAC se ha visto una ligera superioridad del MMF en la supervivencia a un año frente a la AZA (figura 3), pero no se han visto diferencias a 3 años. Junto a esto, también se ha visto que la tasa de rechazos fue menor en ambos casos cuando se asocia con TAC frente a CsA (15).

2.3.4. INHIBIDORES mTOR

A este grupo pertenecen el sirólimus y everólimus, siendo este último un derivado del anterior. Tienen una estructura similar a los CNIs y actúan inhibiendo a *mamalian target of rapamycin* (mTOR) formando un complejo con las proteínas FKBP-12. La mTOR es una serin/tronín kinasa que percibe e integra tanto señales ambientales como intracelulares para regular el crecimiento, metabolismo y homeostasis celular. En el interior de los linfocitos T mTOR juega un papel fundamental, pues tiene un papel regulador en la proliferación de los linfocitos T activados en respuesta a la IL-2. Por lo tanto, la inhibición de esta estructura impide la proliferación de los linfocitos T activados, en contraste con los CNIs que actúan previniendo la activación de los linfocitos T. También se ha visto que inhibe la proliferación de los linfocitos B y células *natural killer* (NK), y de los fibroblastos, alterando, consecuentemente el tiempo de cicatrización (33).

Además de esto, se han detectado alteraciones en mTOR en múltiples procesos malignos. Se ha visto que en estos tumores la inhibición de mTOR tiene un efecto citostático estabilizando dichos procesos malignos. De esto se podrían beneficiar algunos pacientes trasplantados con un especial riesgo de desarrollo de neoplasias.

Además, estos fármacos tienen un efecto antiangiogénico al inhibir la síntesis de VEGF. A pesar de su potencial antineoplásico solo se ha visto que reduce significativamente el riesgo de cáncer no melanocítico, asociándose a una mayor mortalidad global, por lo que no se emplean como primera línea en la terapia inmunosupresora (21). También son útiles en trasplantados de riñón con un alto riesgo de malignidad y en trasplantados hepáticos con hepatocarcinoma previo. (34).

Estos compuestos se suelen reservar para aquellos pacientes que no toleran los inhibidores de nucleótidos o que tienen episodios de rechazos agudo refractarios al tratamiento con estos, así como en los casos de insuficiencia renal o neoplasias, con el objetivo de poder disminuir la dosis de CNIs. Cuando se comparan estos dos grupos el everolimus parece tener una menor incidencia de rechazo agudo que la AZA, pero los efectos adversos del everolimus eran mayores generando una alta tasa de abandono del mismo. Sin embargo, frente al MMF la tasa de BO fue menor con el everolimus y los efectos adversos fueron más severos en el grupo del MMF (15).

Entre sus efectos adversos los más importantes destacan hiperlipidemia e hipercolesterolemia, citopenias, infecciones oportunistas, retraso en la cicatrización y mucositis orofaríngea. Debido a esto último el uso de inhibidores de mTOR deben ser evitados entre los 30 y 90 primeros días postrasplante, pues se ha relacionado con dehiscencias de las anastomosis bronquiales (35).

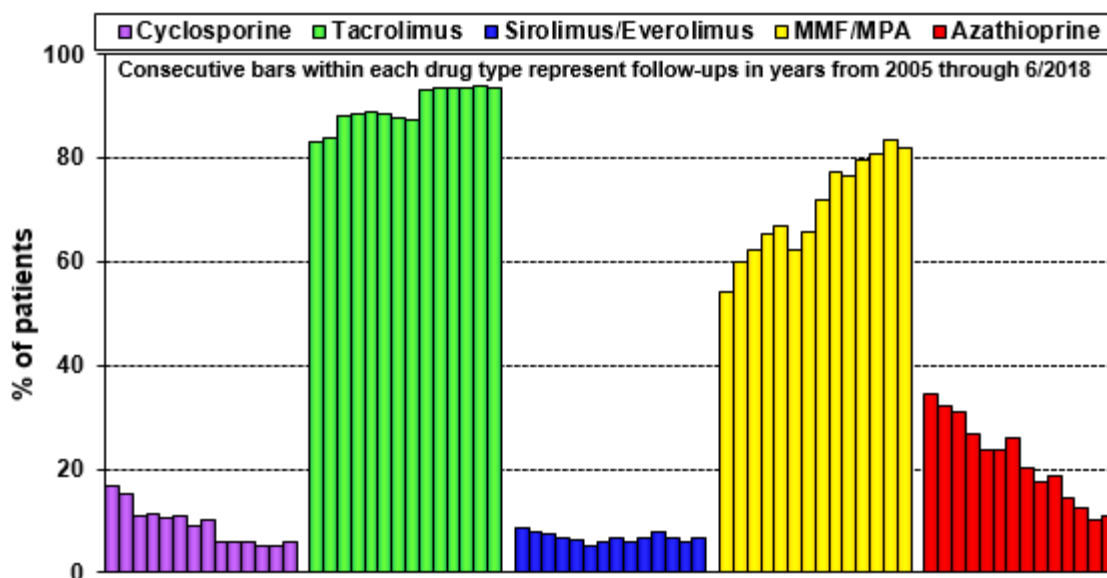


Figura 4. Proporción de inmunosupresores empleados a 1 año postrasplante (4)

2.4. TERAPIA INDUCTORA

El uso de terapia inductora se basa en el uso potentes agentes inmunosupresores frente a los linfocitos T en el postrasplante inmediato, momento en el que las tasas de rechazo son más altas, hasta que la terapia inductora es capaz de estabilizarse. Se pueden clasificar en agentes monoclonales y agentes policlonales. Cabe destacar que el uso de

corticoides a altas dosis intraoperatorios no se incluye dentro de la terapia de inducción, ya que estos se emplean para prevenir la disfunción primaria del injerto.

El empleo de la terapia inductora se ha relacionado con un aumento en la supervivencia en aquellos pacientes que han sobrevivido 14 días postrasplante frente a aquellos que no recibieron ninguna terapia inductora(2). En lo que refiere al número de rechazos solo se alcanzó una diferencia significativa en los pacientes que recibieron tratamiento con anti receptor IL-2 (CD25) respecto a los que no recibieron inducción o la recibieron con otros fármacos (2).

2.4.1. ANTICUERPOS MONOCLONALES

Solo se comentarán con algo más de detalle aquellos que se emplean en la actualidad, pues hay algunos como el muromonab-CD3 (OKT3), que está en desuso debido a sus efectos secundarios, o el daclizumab que ya no se emplea.

- **Basiliximab:** Se trata de un anticuerpo quimérico dirigido contra el receptor de la IL-2 (CD25) de los linfocitos T activados. Puede causar hipersensibilidad, por lo que no se suele emplear en el retrasplante. También se ha relacionado con edema pulmonar no cardiogénico en unos pocos casos (36).
- **Alemtuzumab:** Se une al antígeno CD52, que está presente en prácticamente todos los linfocitos causando una depleción linfocitaria por citotoxicidad directa mediada por el sistema del complemento. Desde 2012 su uso está ampliamente restringido debido a que genera una linfopenia de larga duración, identificándose como factor de riesgo independiente para el desarrollo de infecciones oportunistas cuando se emplea como tratamiento para el rechazo agudo (37, 38).

2.4.2. ANTICUERPOS POLICLONALES

Dentro de este grupo se encuentran las globulinas anti-timocitarias. Son preparados de inmunoglobulinas de origen animal que van dirigidas proteínas de superficie de los linfocitos T. Sin embargo, desde la introducción de los anticuerpos dirigidos contra CD25 han caído en desuso. Se han identificado reacciones agudas relacionadas con la administración que consisten en fiebre, mialgias, urticaria o taquicardia. También se han observado leucopenia, trombocitopenia o glomerulonefritis por inmuocomplejos (38).

2.5. PROFILAXIS

Todo paciente trasplantado tiene un riesgo incrementado de infección debido a la terapia inmunosupresora a la que está sometido. Además, en el TP hay una serie de factores que hace a los pacientes especialmente susceptibles a las infecciones. Se destruyen las defensas naturales del cuerpo, pues el injerto no se encuentra innervado lo que implica una abolición del reflejo de la tos y una disminución de lavado mucociliar,

el drenaje linfático está interrumpido lo que compromete la respuesta inmune frente a patógenos y, en adición a todo esto, el pulmón es un órgano que está en permanente contacto con el medio externo, y, consecuentemente, con patógenos. Por todo esto, se tomarán medidas de profilaxis prequirúrgica y postrasplante.

2.5.1. PROFILAXIS ANTIBIÓTICA PREQUIRÚRGICA

Se administra profilaxis antibiótica antes de la cirugía a todo paciente que va a recibir un TP. En caso de que no se aislen patógenos se pauta una terapia antibiótica de amplio espectro con el objetivo de cubrir las infecciones nosocomiales más frecuentes según el centro donde se vaya a realizar el TP, así como según los factores de riesgo del paciente. La duración de la profilaxis varía según cada centro, pero generalmente suele durar entre 48-72 horas, pudiéndose extender hasta 7 días, dependiendo según los factores de riesgo de cada paciente (39).

En algunos casos existe una colonización previa por microorganismos multiresistentes, por lo que se pauta una terapia dirigida frente a dichos patógenos. Este es el caso de los pacientes que reciben un trasplante como consecuencia de la FQ, que en muchas ocasiones están colonizados por bacterias gram negativas multirresistentes, como puede ser la *P. aureginosa* o algunas cepas de *Burkholderia*. Ante las altas tasas de resistencia de algunas cepas bacterianas, como es el caso de la *B. cepacea*, se ha planteado la posibilidad de reducir la inmusupresión con el objetivo de hacer más efectiva la terapia antibiótica profiláctica, pero se ha visto que las tasas de rechazo postrasplante eran muy elevadas sin conseguir una diferencia significativa en las complicaciones derivadas de este patógeno (40). Se debe de usar una profilaxis antibiótica adecuada que permita prevenir las posibles infecciones en el contexto de una adecuada inmusupresión que permita prevenir el rechazo agudo.

2.5.2. PROFILAXIS POSTRASPLANTE

La probabilidad más alta de infección es en aquellos momentos en los que las defensas del paciente se encuentran más bajas, por lo que la profilaxis infecciosa va en paralelo con la intensidad del tratamiento inmunosupresor, tratando de cubrir los patógenos más frecuentes en cada fase y ajustándose progresivamente según la intensidad de la terapia inmunosupresora.

- **Profilaxis antibacteriana:** Se eligen antibióticos en función de los microorganismos aislados en esputos pre-trasplante y en las secreciones del donante y receptor que se obtienen durante la cirugía. En caso de no existir aislamientos o no estar disponibles en el postrasplante inmediato, se realizará cobertura empírica que incluya cobertura frente a *Pseudomona aureginosa*, en el caso de HUMV piperacilina-tazobactam 4g/8h. Se recogen cultivos de control en los días 1, 4 y 7, ajustando la profilaxis acorde a los mismos:
 - Cultivos negativos: Suspende profilaxis a los 5 días

- Cultivo positivo: Cambiar medicación si fuese necesario según el antibiograma y prolongar su utilización según recomendaciones en base al foco responsable y al germen aislado, evitando en la medida de lo posible antibióticos nefrotóxicos.
- Si los cultivos de las muestras obtenidas por broncofibroscopia son positivos o bien existen signos broncoscópicos de inflamación de la vía aérea o hay signos de isquemia en la sutura, añadir antibiótico inhalado (Tobramicina ó Colimicina).
- **Profilaxis antifúngica**: Dada la alta incidencia de infecciones fúngicas y, especialmente, infecciones de la vía aérea en postrasplante inmediato, lo que supone una elevada mortalidad y riesgo de dehiscencias de sutura, el paciente con TP debe recibir profilaxis antifúngica, pues se ha visto que reduce el riesgo de enfermedad invasiva(41). El patógeno más frecuentemente aislado es el *Aspergillus*, siendo la traqueobronquitis aspergilosa el cuadro más frecuente. Es una infección rápidamente necrotizante, que puede poner en peligro el injerto y la propia vida del paciente. No hay evidencia de que un régimen profiláctico sea mejor que otro, variando según los centros, con una duración entre 6-12 meses. En el HUMV se emplea la anfotericina B liposomal nebulizada. Sin embargo, en pacientes de alto riesgo se emplea micafungina, al no interaccionar con la terapia inmunosupresora.
- ***Pneumocistis jirovecii***: Se trata de un patógeno oportunista con una alta prevalencia de neumonía en la población inmunodeprimida, y, consecuencia de ello, la profilaxis se inicia en la primera semana postrasplante de forma crónica con cotrimoxazol oral. Sin embargo, el uso de este antibiótico se asocia al desarrollo de citopenias, caso en el que estaría indicada la pentamidina nebulizada una vez al mes. A pesar de ser un tratamiento con menos reacciones adversas se emplea menos debido a que no la tolerancia no es buena por parte de los pacientes (42).
- **Profilaxis antivírica**: La profilaxis va dirigida para prevenir la infección por CMV debido a su alta incidencia, y principalmente, a su asociación tanto con el rechazo agudo como con el rechazo crónico. La infección por CMV de las células del injerto induce la presentación de antígenos a los linfocitos T CD8, que puede conducir a una respuesta inflamatoria no solo contra las células infectadas, sino contra todas las células del injerto, conduciendo a un rechazo agudo, o si es a más largo plazo a uno crónico (43). El desarrollo de la infección se ha relacionado con una serie de factores de riesgo:
 - El principal factor de riesgo para el desarrollo de una infección por CMV está relacionado con el estado serológico del receptor, siendo los receptores seronegativos de un donante seropositivo (CMV D+/R-) los que tienen un mayor riesgo. Esto se debe a que el pulmón es uno de los principales órganos de latencia del virus, junto con los órganos linfoides y el hígado. Se ha visto que en los caos CMV D+/R- hay un desarrollo de la infección de entre el 71%-85% frente al 58%-69% en los casos de CMV D+/R+ (44).

- Las altas dosis de corticoides y el uso de inmunoglobulinas anti-linfocíticas en los casos de rechazos resistentes a corticoides también son considerados factores de riesgo (44).

Por lo tanto, el principal factor de riesgo que se va a tener en cuenta para pautar la profilaxis es la serología del donante y del receptor. De acuerdo a los protocolos del HUMV:

- R (-) y D (+): Ganciclovir a dosis de 5mg/kg/12h por vía endovenosa iniciando el día 0, y además gammaglobulina anti CMV a dosis de 150 mg/kg/día el día 0, y 100 mg/kg/día los días 2º, 7º, 14º, 22º, 35º, 56º y 77º. Posteriormente, Valganciclovir 900 mg/24 horas durante 12 meses.
- Resto: Al 5º día post-trasplante se iniciará Ganciclovir a dosis de 5mg/kg/24h por vía endovenosa durante 14 días y después continuar por vía oral (Valganciclovir 900 mg/24 horas) durante 6 meses.

El ganciclovir y valganciclovir tienen principalmente toxicidad hematológica y renal, pudiendo producir leucopenias. En caso de desarrollar leucopenia es importante descartar antes otras agentes, como son el MMF o el cotrimoxazol, ya que no es recomendable bajar la dosis de ganciclovir o valganciclovir debido a la alta tasa de desarrollo de resistencias.

Una vez suspendida la profilaxis se debe de mantener una estrecha vigilancia de la replicación del CMV, profilaxis conocida como tratamiento anticipado. Se monitoriza la viremia mediante la PCR de ADN viral en sangre e instaurando el tratamiento cuando se detecte carga viral, siendo posible atajar la infección antes de que se desarrolle la clínica (45).

- **Profilaxis antituberculosis**: En el estudio pre-trasplante, en lugar de Mantoux, se realizará diagnóstico de infección tuberculosa con Quantiferon por ser más específico para Mycobacterium tuberculosis y más sensible para el diagnóstico de infección, pautando profilaxis antituberculosa según los resultados, solo en caso de quantiferon indeterminado se hace prueba de intradermorreacción con PPD.

2.6. INMUNOMODULADORES

Algunos fármacos no inmunosupresores han demostrado tener un efecto antiinflamatorio e inmunomodulador, obteniendo de esta forma una mejor tolerancia inmune frente al injerto sin aumentar el riesgo de infecciones o de procesos neoplásicos. La azitromicina es un antibiótico perteneciente al grupo de los macrólidos que presenta estas propiedades. Actualmente, forma parte del tratamiento de base en todos los pacientes trasplantados, ya que ha demostrado frente al placebo una reducción la incidencia y de tiempo libre de enfermedad en el rechazo crónico, una mejor función pulmonar a largo plazo y una mejor tolerancia al ejercicio, observándose estos resultados principalmente en los dos años postrasplante. A su vez, es importante

mencionar que no se pudo demostrar que aquellos pacientes tratados con azitromicina presentasen un alargamiento del intervalo QT (46).

2.7. PREVENCIÓN DE LAS COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO

La terapia inmunosupresora y la profilaxis antibiótica presenta múltiples efectos adversos, por lo que es necesario incluir en el tratamiento de base una serie de fármacos que permitan reducir, en la medida de lo posible, la incidencia de estas complicaciones:

- **Prevención de complicaciones neurológicas:** Los CNIs interfieren con la reabsorción de magnesio en los túbulos renales, razón por la cual pueden causar hipomagnesemia, incrementando el riesgo de neurotoxicidad, en especial de crisis convulsivas (47). Durante los primeros meses el magnesio forma parte del tratamiento de base, pudiéndose retirar posteriormente, una vez que se reduce la dosis y los niveles de los fármacos se estabilizan.
- **Prevención de complicaciones gastrointestinales:** También se ha visto que hay una mayor incidencia de reflujo gastroesofágico (RGE) en los pacientes con TP (48). Se emplean inhibidores de la bomba de protones con el objetivo de prevenir las microaspiraciones ácidas que pueden lesionar la mucosa del injerto, favoreciendo a largo plazo el rechazo crónico.
- **Prevención de la osteoporosis:** El riesgo de osteoporosis se debe fundamentalmente al uso de corticoesteroides, que inducen la resorción ósea mediante la estimulación de los osteoclastos. Sin embargo, la mayoría de pacientes ya tenían factores de riesgo de base, como pueden ser el tabaco, el sedentarismo consecuencia de la disnea, la EPOC o la menopausia, que incrementa aún más este riesgo. Para prevenir la aparición de fracturas está indicada la realización de una densitometría ósea cada seis meses en el primer año, posteriormente cada año y a partir del segundo año cada dos años, e instaurar el tratamiento cuando sea preciso(49).

En la figura 5 se resume el tratamiento de base de un paciente estable trasplantado de pulmón.

| | 1 h antes de desayuno 8:00 am | Desayuno | Comida | 1 h antes de cena 8:00 pm | Cena |
|----------------------------------|---|----------|--------|------------------------------|------|
| Inmunosupresores | | | | | |
| Ciclosporina o tacrolimus | x | | | x | |
| Azhiatropina o micofenolato | | x | | | |
| Esteroides | | x | | | x |
| Inmunomoduladores | | | | | |
| Azitromicina | 250 mg 3 días a la semana a cualquier hora | | | | |
| Profilaxis de infecciones | | | | | |
| Frente a bacterias | Según colonización | | | | |
| Frente a virus valganciclovir | 900 mg | | | | |
| Frente a hongos | Anfotericina lipídica o liposomal nebulizada durante 6 meses o indefinida | | | | |
| Frente a <i>P. jirovecii</i> | Cotrimoxazol-trimetropin 800 mg 3 días por semana cualquier hora | | | | |
| Otros fármacos | | | | | |
| Magnesio | | x | | | x |
| Omeprazol | | x | | | |

Figura 5. Esquema básico de la terapia postrasplante pulmonar en paciente estable

3. COMPLICACIONES POSTRASPLANTE

Las complicaciones tras el trasplante se pueden dividir fundamentalmente en infecciosas y no infecciosas. Como ya se ha hablado de las infecciones previamente en el apartado de la profilaxis antibiótica, nos centraremos fundamentalmente en las complicaciones no infecciosas. Estas, a su vez, pueden dividirse según sean propias del injerto o sistémicas.

3.1. COMPLICACIONES DEL INJERTO

Es fundamental conocer las complicaciones que pueden comprometer el funcionamiento del injerto para poder establecer un diagnóstico precoz e instaurar un tratamiento lo antes posible para evitar, de esta forma, un deterioro en la supervivencia y calidad de vida del paciente. Entre las complicaciones más frecuentes se encuentran la disfunción primaria del injerto, las infecciones y el rechazo agudo, en las primeras etapas postrasplante, y el rechazo crónico y las neoplasias en el seguimiento a largo plazo.

3.1.1. RECHAZO AGUDO

El rechazo agudo supone un problema muy importante en el TP. A pesar de los avances en la terapia inmunosupresora inductora y del uso de un régimen agresivo de

inmunosupresores, aproximadamente la cuarta parte de los pacientes son tratados por algún episodio de rechazo agudo(2). Existen una serie de factores de riesgo que se relacionan con una mayor incidencia de rechazo:

- **Mal emparejamiento HLA:** Como se ha mencionado previamente los HLA son la base fisiopatológica del rechazo. Antes de realizar el trasplante se realizan pruebas cruzadas para detectar la presencia de anticuerpos anti-HLA y evitar consecuentemente esos HLA y evitar un posible rechazo hiperagudo. (50).
- **Régimen inmunosupresor:** Como se ha mencionado anteriormente, la incidencia de rechazo agudo es menor cuando se emplea inmunosupresión con TAC, frente a la terapia con CsA.
- **Edad:** La tasa de rechazo es significativamente mayor en el grupo de población más joven (18-34 años). Sin embargo, estos datos no están separados por patología subyacente, por lo que pueden existir factores de confusión asociados (2).
- **Niveles bajos de vitamina D:** Se ha visto que aquellos pacientes con deficiencia de vitamina D tienen una incidencia mayor de rechazo agudo (51).

Las manifestaciones clínicas son inespecíficas y compartidas con otras complicaciones, como puede ser una infección. El cuadro es muy variado, siendo la tos no productiva y la disnea los síntomas más constantes, aunque también puede ser completamente asintomático o presentar otras manifestaciones asociadas, como febrícula o crepitantes a la auscultación. Debido a la baja especificidad de la clínica es una posibilidad que siempre se debe de incluir en el diagnóstico diferencial en aquellos pacientes que presenten un deterioro en su situación clínica basal. El diagnóstico es histológico, por lo que la única forma de confirmarlo es mediante la realización de una biopsia.

3.1.2. RECHAZO HUMORAL

Dentro del rechazo humoral existen dos variantes, el rechazo hiperagudo, comentado anteriormente, y el rechazo agudo mediado por anticuerpos; un término bastante reciente que se introdujo en 2016. Se cree que se debe a la presencia de anticuerpos anti-HLA a títulos bajos, bien sean previos al trasplante, o se formen posteriormente. Estos anticuerpos no son específicos de esta forma de rechazo, pues también se relacionan con el rechazo agudo y con una mayor incidencia de bronquiolitis obliterante (52). Lo que caracteriza y diferencia este cuadro del rechazo agudo es la rapidez y gravedad, pues normalmente se instaura entre horas y meses tras la cirugía, de forma aguda, en forma de disnea asociada a otras manifestaciones, como puede ser hemoptisis, fiebre e incluso insuficiencia respiratoria. Debido a la falta de datos no existe un tratamiento óptimo para esta forma de rechazo y suele responder mal al uso de corticoides a dosis altas, por lo que se suelen asociar inmunoglobulinas específicas para su tratamiento. (49).

3.1.3. DISFUNCIÓN CRÓNICA DEL INJERTO (CLAD)

Es la complicación más importante del TP y una de las principales razones por las que la supervivencia del TP es significativamente menor a la de cualquier otro TOS, puesto que corresponde con la principal causa de muerte tras el primer año postrasplante (2). Se trata de un término que hace referencia a un compromiso en el funcionamiento del injerto durante más de 3 semanas y que se puede manifestar con dos fenotipos diferentes:

Síndrome de bronquiolitis obliterante (BOS)

Es el más frecuente teniendo una prevalencia del 75% a diez años. Es consecuencia de una reacción inflamatoria aloinmune que genera lesiones en el epitelio y estructuras subepiteliales de las vías aéreas de menor calibre conduciendo a la producción de tejido fibroso y cicatricial, que produce una limitación al flujo aéreo con un descenso en los valores FEV₁ y FEF₂₅₋₇₅. Para poder determinar que existe una alteración en las pruebas de función respiratoria, es necesario contar con un valor de referencia, que se corresponde con el valor medio de las dos determinaciones más altas del FEV₁ y FEF₂₅₋₇₅ postrasplante, con una separación de al menos 3 semanas sin una prueba broncodilatadora. Muchas veces los valores mejoran con el tiempo tras la cirugía, variando consecuentemente los valores de referencia (53).

A favor de que el BOS forma parte del rechazo crónico está el hecho de que en los pacientes con BOS se han identificado linfocitos T reactivos contra los HLA del injerto, especialmente en aquellos pacientes con un mal emparejamiento HLA, y el hecho de que también se ha relacionado la presencia de anti-HLA con el desarrollo de BOS (54). Sin embargo, se desconoce la etiología exacta, pero se ha visto que existen una serie de factores de riesgo asociados, estando relacionados con lesiones repetidas del tejido del pulmón, acompañándose cada una de ellas de la consiguiente reacción inflamatoria y compromiso de la función el mismo:

- **Rechazo agudo:** Se ha relacionado la presencia de episodios de rechazo agudo con un mayor riesgo de BOS, especialmente si estos son recurrentes, aunque la presencia de un solo episodio ya supone un factor de riesgo (54, 55).
- **Infecciones:** En algunos estudios se ha identificado que infecciones virales, como la neumonía por CMV, especialmente en los primeros 6 meses tras el trasplante, así como, infecciones por herpes virus 6 o EBV, como un posible factor de riesgo, aunque esto no está del todo comprobado. De la misma forma se ha relacionado la colonización por *A. fumigatus* y *P. aureginosa* con BOS (54).
- **Disfunción primaria del injerto (DPI):** Consiste en el desarrollo de edema pulmonar no cardiogénico en las primeras 72h tras la cirugía. Esto trae consigo una intensa reacción inflamatoria que puede dañar el injerto.
- **Reflujo gastroesofágico:** El uso de omeprazol en los receptores tiene como objetivo evitar un daño periódico en el injerto consecuencia de las secreciones ácidas provenientes del esófago, pues se ha visto que las lesiones producidas por

estas secreciones induce una respuesta inflamatoria que favorece el desarrollo de BOS (48).

- **Tipo de trasplante:** Los pacientes que reciben un trasplante bipulmoanar tienen una menor incidencia de BOS que aquellos que reciben uno unipulmonar (54).

Clínicamente las manifestaciones son muy similares a las de las complicaciones citadas anteriormente, destacando principalmente la disnea y la tos no productiva. Por ello, es fundamental tener en mente todas las posibles complicaciones ante un paciente trasplantado que presenta un deterioro en su situación basal.

Síndrome restrictivo del injerto (RAS)

Es mucho menos frecuente y con peor pronóstico que el BOS. Consiste fundamentalmente en cambios fibróticos en los lóbulos pulmonares superiores acompañado que un patrón restrictivo en las pruebas de función respiratorias.

3.2. COMPLICACIONES SISTÉMICAS

Las repercusiones médicas no afectan directamente al injerto, pero si lo hacen indirectamente, ya que tienen una gran trascendencia en el estado del paciente, pudiendo llegar a ser en algunos casos una causa de mortalidad. La mayoría son secundarias a la medicación, habiéndose mencionado algunas previamente como las manifestaciones neurológicas, gastrointestinales o la osteoporosis, sin embargo, hay otras que merece la pena mencionar.

- **Hipertensión arterial:** Es una complicación muy importante debido a su frecuencia. Se ha visto que en torno al 50% de los pacientes desarrollan HTA al año postrasplante, llegando a superar el 80% a los 5 años postrasplante. Esto puede contribuir a agravar la IRC en el caso de aquellos pacientes que la presenten, siendo fundamental mantener un control efectivo (56).
- **Insuficiencia renal crónica:** Tiene una etiología multifactorial, pero principalmente se atribuye a la nefrotoxicidad de los CNIs, que producen una vasoconstricción de las arterias renales que genera una hipertensión renovascular, que se puede agravar por otras comorbilidades, como la HTA previamente mencionada o la diabetes(57). Es fundamental mantener un control de los niveles de CNI para evitar esta complicación. Tiene una prevalencia de en torno al 5% a un año y del 16% a 5 años (2).
- **Diabetes Mellitus postrasplante (DMPT):** Es una complicación común en todos los TOS. Se debe fundamentalmente a la medicación, especialmente al tratamiento crónico con glucocorticoides y al uso de tacrólimus, incrementándose el riesgo en los pacientes de mayor edad, obesos y con una mayor tasa de rechazos agudos (58). Es importante realizar un control en el seguimiento del paciente, pues incrementa el riesgo cardiovascular y el de infecciones, siendo especialmente grave esto último en el contexto de un paciente inmunodeprimido, y en el que una infección puede comprometer la

integridad del injerto. En los pacientes trasplantados en el HUMV se ha visto una prevalencia del 35.1% a los 5 años y del 66.2% a los 10 años (2).

- **Hiperlipemia:** Principalmente consecuencia del tratamiento con CNIs, suponiendo un agravante al riesgo cardiovascular incrementado que ya tienen de por sí estos pacientes. En los pacientes TP en el HUMV la prevalencia es del 26.7% en el primer año postrasplante y del 58.7% a los 5 años.

3.3. NEOPLASIAS

Los pacientes receptores de un TOS tienen una mayor prevalencia de neoplasias, consecuencia directa de la inmunosupresión. La inmunosupresión aumenta el riesgo de neoplasias, principalmente debido a dos razones. Por un lado, el sistema inmune, además de proteger de las infecciones, realiza una labor de vigilancia y de mantenimiento de la homeostasis del medio interno a través de la eliminación de aquellas células que presentan alteraciones genéticas que induzcan una proliferación anormal, previniendo su expansión y el desarrollo de una posible neoplasia. Por otro lado, la inmunosupresión conlleva el riesgo de reactivación de infecciones latentes, fundamentalmente víricas, que pueden llevar a una proliferación anormal de las células que actúan como reservorio, que en el contexto de una menor vigilancia consecuencia de una inmunosupresión mantenida, puede conducir al desarrollo de una neoplasia.

Como se ha mencionado previamente, el TP es el TOS que tiene la terapia inmunosupresora más agresiva, por lo que la prevalencia esta complicación es algo mayor que en el resto de trasplantes. La prevalencia es de en torno al 5% al año, aumentando progresivamente hasta el 20% y 32% a los 5 y 10 años respectivamente (2). Este es el objeto de este trabajo, tratar de determinar la incidencia y factores de riesgo implicados a través del estudio de pacientes sometidos a TP en el HUMV. Por ello, se analizará más profundamente la bibliografía en relación a este tema en el apartado de discusión y conclusiones, en relación a los resultados obtenidos de este estudio.

4. CAUSAS DE MORTALIDAD

Cuando hablamos de mortalidad en un trasplante es fundamental tener en cuenta la cronología del mismo, pues las causas de muerte varían de acuerdo a la misma (Figura 6). De esta forma, se puede dividir la mortalidad en tres periodos diferentes:

- **Primeros 30 días postrasplante:** En este periodo las principales causas de muerte son derivadas de la cirugía y de la intensa inmunosupresión. De esta forma, la principal causa de muerte en este periodo es la disfunción primaria del injerto, seguido de las infecciones y complicaciones quirúrgicas (2).
- **Día 31-1 año postrasplante:** Este periodo es en el que la terapia inmunosupresora es más intensa, por lo que las infecciones van a ser causa de aproximadamente un tercio de las muertes, seguido de la disfunción del injerto (2).

- **Posterior al año postrasplante:** Tras el primer año, se va reduciendo y estabilizando la terapia inmunosupresora, por lo que las infecciones van perdiendo peso y lo van ganando complicaciones secundarias a las comorbilidades del trasplante. De esta forma, la principal causa de muerte en este periodo es la CLAD, alcanzando su mayor incidencia en torno al 5 año tras el trasplante, y va siendo más relevante la mortalidad secundaria a las neoplasias (2).

| Cause of Death | 0-30 Days (N=3,361) | 31 Days - 1 Year (N=6,489) | >1 Year - 3 Years (N=6,775) | >3 Years - 5 Years (N=4,177) | >5 Years - 10 Years (N=5,404) | >10 Years (N=2,364) |
|------------------------|------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|------------------------|
| OB/BOS | 5 (0.1%) | 278 (4.3%) | 1,728 (25.5%) | 1,224 (29.3%) | 1,321 (24.4%) | 497 (21.0%) |
| Acute Rejection | 92 (2.7%) | 121 (1.9%) | 107 (1.6%) | 31 (0.7%) | 27 (0.5%) | 5 (0.2%) |
| Lymphoma | 1 (0.0%) | 129 (2.0%) | 110 (1.6%) | 60 (1.4%) | 100 (1.9%) | 69 (2.9%) |
| Malignancy, Other | 6 (0.2%) | 198 (3.1%) | 595 (8.8%) | 535 (12.8%) | 831 (15.4%) | 354 (15.0%) |
| CMV | 0 | 122 (1.9%) | 57 (0.8%) | 9 (0.2%) | 7 (0.1%) | 1 (0.0%) |
| Infection, Non-CMV | 579 (17.2%) | 2,149 (33.1%) | 1,390 (20.5%) | 718 (17.2%) | 888 (16.4%) | 382 (16.2%) |
| Graft Failure | 738 (22.0%) | 1,046 (16.1%) | 1,306 (19.3%) | 750 (18.0%) | 869 (16.1%) | 363 (15.4%) |
| Cardiovascular | 440 (13.1%) | 379 (5.8%) | 302 (4.5%) | 197 (4.7%) | 334 (6.2%) | 161 (6.8%) |
| Technical | 394 (11.7%) | 206 (3.2%) | 58 (0.9%) | 22 (0.5%) | 40 (0.7%) | 15 (0.6%) |
| Multiple Organ Failure | 488 (14.5%) | 864 (13.3%) | 358 (5.3%) | 175 (4.2%) | 249 (4.6%) | 120 (5.1%) |
| Other | 618 (18.4%) | 997 (15.4%) | 764 (11.3%) | 456 (10.9%) | 738 (13.7%) | 397 (16.8%) |

Figura 6. Principales causas de mortalidad en el TP ajustadas según la cronología. (4)

5. OBJETIVOS

1. Determinar la incidencia y prevalencia de neoplasias en los pacientes trasplantados de pulmón en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
2. Establecer los posibles factores de riesgo implicados en el desarrollo de neoplasias en los pacientes trasplantados de pulmón.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. INTRODUCCIÓN

Se ha realizado una revisión de artículos en *Medline*, *PubMed* y *UpToDate* del TP, haciéndose especial énfasis en aquellos aspectos más relacionados con el desarrollo de neoplasias, en especial con la terapia inmunosupresora y el tratamiento de base que siguen los pacientes sometidos a TP, así como las enfermedades que condicionan el trasplante, las complicaciones más frecuentes y las principales causas de muerte.

6.2. OBTENCIÓN DE DATOS

Para la obtención y análisis de resultados se ha realizado un estudio descriptivo y análisis retrospectivo de todos los pacientes trasplantados de pulmón en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla entre el 01/03/1997 y 21/08/2019, con el objetivo de identificar aquellos pacientes que han sido diagnosticados de una neoplasia tras la realización del TP. De acuerdo a la fecha se han dividido los TP en 5 épocas de la siguiente manera:

- 01/01/1997 – 31/12/2000
- 01/01/2001 – 31/12/2005
- 01/01/2006 – 31/12/2010
- 01/01/2011 – 31/12/2015
- 01/01/2016 – 31/08/2019

Se recogieron los datos demográficos (edad, sexo y fecha de muerte) de todos los pacientes incluidos en el estudio, empleando la edad para dividir la muestra en 5 grupos de edad de cara al análisis de los resultados, quedando distribuidos:

- < 40 años
- 40-49,99 años
- 50-59,99 años
- 60-65,99 años
- ≥ 66 años

Se revisaron las historias clínicas en busca factores de riesgo para el desarrollo de neoplasias, como son las características del trasplante (tipo de trasplante, enfermedad que condicionó el trasplante, tiempo de isquemia), número de rechazos, serologías para

EBV, serología y tipo de emparejamiento entre donante y receptor para el CMV y si existía diagnóstico de neoplasia previo al trasplante. En este último caso confirmadas mediante diagnóstico patológico, identificándose el tipo de neoplasia, la fecha de cura y el tiempo libre de enfermedad hasta el trasplante. De la misma forma se revisó la anatomía patológica de todos los explantes en busca de la presencia de alguna neoplasia no diagnosticada previamente, recogiendo, en caso de existir, el tipo histológico, el número de ganglios afectos y recurrencia y lugar de la misma en caso de que la hubiese.

En lo que al tratamiento se refiere, se revisaron que pacientes han recibido terapia inmunosupresora de inducción y en caso de recibirla, que tipo. Todos los pacientes siguieron un régimen inmunosupresor de mantenimiento basado en un inhibidor de la calcineurina (ciclosporina o tacrólimus), un inhibidor de nucleótidos (MMF o azatioprina) y corticosteroides. En aquellos pacientes diagnosticados de neoplasia tras el trasplante se ha recogido cuales sustituyeron un CNi por un inhibidor de mTOR.

Se han revisado los estudios pretrasplante de cada receptor con el objetivo de recoger la existencia previa de HTA, dislipemia y diabetes, los niveles de creatinina, filtrado glomerular y el consumo de tabaco en paquetes-año. De la misma forma a partir del año 2001 se han incluido variables de los donantes, recogiendo datos demográficos (edad, sexo y causa de muerte), tipo de donante (muerte encefálica o asistolia) y comorbilidades, incluyendo la existencia de HTA y diabetes previa, y consumo de alcohol y tabaco.

Todas las neoplasias posteriores al trasplante han sido confirmadas mediante diagnóstico patológico. Se dividieron en neoplasias pulmonares, cutáneas y no pulmonares no cutáneas. En todas se ha recogido la fecha de diagnóstico, el tipo histológico y el tratamiento recibido (quimioterapia, radioterapia, cirugía), en caso de recibirlo. En el caso de las neoplasias pulmonares se recogió el estudio de extensión, en las no pulmonares no cutáneas la estadificación y en las cutáneas la localización. Finalmente se han registrado las causas de muerte identificándose que casos la propia neoplasia era la causa de muerte.

6.3. ANÁLISIS DE ESTADÍSTICO

Al análisis estadístico de los datos ha sido realizado usando los programas informáticos Microsoft Excel 2010 y SPSS (versión 20 para Windows). Se ha empleado la estadística descriptiva para los datos demográficos de los pacientes, características clínicas, así como para los posibles factores de riesgo relacionados con el trasplante.

Para poder proceder al análisis de los datos, se comprobó si los mismos seguían una distribución normal mediante el test de Kolmogorov-Smirnov, fijando un nivel de significación del 0.05. Para el análisis de las variables categóricas se ha empleado el test Ji-cuadrado y el test de Fisher según ha correspondido. Para las variables continuas (PaO₂, creatinina pretrasplante y tiempo de isquemia) se usó t-Student en los casos en los que la distribución era normal y U Mann-Whitney si era no normal.

6.4. RESULTADOS

He elaborado cinco tablas en las que se encuentran recogidos de forma esquemática los resultados del estudio:

- **Tabla 2. Resultados agrupados según las variables en todos los TP estudiados:** Está representado en forma de porcentajes la proporción de pacientes de acuerdo a las distintas variables expuestas anteriormente en la obtención de datos en la muestra total del estudio.
- **Tabla 3. Distribución de las variables del receptor en función de las neoplasias en los explantes y significación estadística:** Está representado en forma de porcentajes la proporción de pacientes según las variables estudiadas en función de quienes han tenido neoplasias en los explantes y los que no han tenido, mostrando el valor p correspondiente en cada una de las variables estudiadas.
- **Tabla 4. Distribución de las variables del receptor en función de cáncer pulmonar y significación estadística:** Está representado en forma de porcentajes la proporción de pacientes según las variables estudiadas en función de quienes han tenido un cáncer pulmonar y los que no han tenido, mostrando el valor p correspondiente en cada una de las variables estudiadas.
- **Tabla 5. Distribución de las variables del receptor en función de cáncer no cutáneo y significación estadística.** Está representado en forma de porcentajes la proporción de pacientes según las variables estudiadas en función de quienes han tenido cáncer no cutáneo y los que no han tenido, mostrando el valor p correspondiente en cada una de las variables estudiadas.
- **Tabla 6. Distribución de las variables del receptor en función de cáncer cutáneo y significación estadística:** Está representado en forma de porcentajes la proporción de pacientes según las variables estudiadas en función de quienes han tenido cáncer cutáneo y los que no han tenido, mostrando el valor p correspondiente en cada una de las variables estudiadas.

Además de las tablas se han redactado los resultados, destacando aquellos de mayor importancia y que han alcanzado significación estadística ($p < 0.005$).

6.5. DISCUSION

Se ha realizado una búsqueda de la evidencia científica existente en relación con las neoplasias tras el trasplante de pulmón. Lo he hecho de acuerdo al grupo de neoplasias estudiadas, al igual que en los resultados, de forma:

- **Cáncer de pulmón:** Búsqueda de artículos que estudiaran la incidencia de cáncer de pulmón tras haber sido sometidos a un TP.
- **Neoplasias tras TP:** A la hora de realizar la búsqueda de bibliografía todos los estudios también incluían el cáncer de pulmón entre las neoplasias estudiadas. De la misma forma, los estudios encontrados focalizados únicamente en neoplasias cutáneas tras el TP eran escasos, por lo que en este grupo están los

estudios que incluyen tanto cáncer de pulmón como cáncer cutáneo, además del resto de posibles neoplasias.

- **Cáncer cutáneo:** Se emplearán los estudios del apartado anterior.

Criterios para seleccionar estudios

He aplicado una serie de criterios a la hora de seleccionar los artículos con el objetivo de facilitar la obtención y estudio de la evidencia encontrada.

- **Diseño:** Se han incluido estudios de corte transversal y corte longitudinal.
- **Participantes:** Pacientes sometidos a un TP que han desarrollado una neoplasia en el seguimiento postrasplante.
- **Criterios de exclusión:** Se han excluido todos los estudios que fueran estudios de un caso o series de casos, también aquellos estudios en trasplantes cardiorrespiratorios.

Bases de datos empleadas

La principal base de datos utilizada ha sido *PubMed*, y en menor medida *Research Gate* y *Google Académico*.

Método seguido para la obtención de los artículos

En ambos grupos se ha empleado el término MeSH "*Lung transplantation*" para seleccionar toda la cohorte de artículos referentes al TP. Posteriormente se emplearon términos diferentes:

- **Cáncer de pulmón:** Se empleó la clave "*Lung cancer*" en el Título/Abstract. Tras realizar la búsqueda y descartar aquellos artículos no relevantes para el estudio y aplicando los criterios de exclusión me quedé con un total de 6 artículos.
- **Neoplasias tras TP:** En este caso utilicé las claves "*malignancies*" o "*neoplasms*" en el Título/Abstract. Aplicando los criterios de exclusión y descartando aquellos no útiles para el estudio me quedé con un total de 7 artículos.

Con los artículos obtenidos se han realizado cuatro tablas con el objetivo de resumir los resultados de los mismos y compararlos con el estudio actual.

- **Tabla 8.** Incidencia (%) de los diferentes grupos de neoplasias en la bibliografía
- **Tabla 9.** Resumen de los resultados de otros estudios de incidencia de cáncer pulmonar en TP.
- **Tabla 10.** Incidencia y factores de riesgo en estudios de incidencia de neoplasias en TP.

- **Tabla 11.** Incidencia (%) de cáncer cutáneo en la bibliografía.

Así mismo, se utilizarán artículos adicionales obtenidos de las mismas fuentes con el objetivo de comparar los resultados.

7. RESULTADOS

En este estudio se han incluido 642 pacientes con una mediana de edad en el momento del TP de 57,48 (50,47 – 62,03) años con un predominio de varones (65,4%). La mayor parte de los pacientes se encuentran englobados entre los 50-59,99 años (39,4%) seguido del grupo entre los 60-65,99 años (30,8%). El resto de pacientes corresponden con un 12,8% entre los 40-49,99 años, 10,7% <40 años y solo un 6,2% ≥ 66 años. La mayor parte de los trasplantes fueron realizados en las épocas más recientes, de forma que se efectuó un 32,9% entre el 01/01/2011 y el 31/12/2015 y un 24,1% entre el 01/01/2016 y el 31/08/2019. Siguiendo un orden retrógrado de frecuencia los TP se repartieron el 19,9% entre el 01/01/2006 y el 31/12/2010, 15,3% entre el 01/01/2001 y el 31/12/2005 y 7,8% entre el 01/01/1997 y el 31/12/2000.

En lo que a la técnica se refiere, predominaron los trasplantes bipulmonares (65,4%), y dentro de los unipulmonares el 67,87% fueron de pulmón izquierdo y el 32,13% de pulmón derecho. La media del tiempo de isquemia fue de 270 (225 – 310) minutos para el primer pulmón y de 370 (330 – 430) minutos para el segundo pulmón en caso de los trasplantes bipulmonares.

Las enfermedades que condicionaron el TP con mayor frecuencia fueron la EPOC y la EPID por igual con 245 (38,2%) pacientes en cada caso, siguiendo en frecuencia, por una marcada diferencia, las bronquiectasias con el 8,9%, la HAP 3,6% y 9,5% otras patologías. Se incluyeron en el estudio 11 (1,7%) pacientes con retrasplante de pulmón.

El 3,0% de los pacientes habían tenido una neoplasia previa al TP, siendo las más frecuentes las de origen hematológico (31,6%), y después las neoplasias de pulmón, cabeza y cuello, útero y gastrointestinales con una misma prevalencia del 15,8% y las neoplasias del SNC con un 10,5%. Hubo 1 caso de neoplasia de ovario. La mediana de tiempo libre desde la neoplasia hasta el trasplante ha sido de 7 (4 - 9) años. Uno de los casos recurrió tras el trasplante, que corresponde con una neoplasia laríngea.

De todos los explantes hubo neoplasias en el 3,2%, predominando el adenocarcinoma (75%). También hubo un 20% de carcinoma epidermoide y 1 caso de origen no pulmonar. La recurrencia tras el trasplante fue del 30%.

La incidencia de neoplasias tras el TP fue del 10,8%. El grupo de neoplasias más frecuentes fue el cáncer no cutáneo ni pulmonar aconteciendo en un 3,9% de la serie, siendo los más frecuentes los síndromes linfoproliferativos (40%) y seguidos de los gastrointestinales (39%) y uroteliales (16%). También hubo 1 caso de cáncer de mama. El cáncer cutáneo apareció en el 3,5% de los pacientes con una media de tiempo desde el trasplante de $5,59 \pm 3,72$ años, siendo el carcinoma epidermoide (59,1%) el más

frecuente seguido del carcinoma basocelular (27,3%). El 13,6% restante fueron de otros tipos histológicos (poner cuales).

El cáncer de pulmón tras el trasplante englobó el 3,1% casos con una mediana de tiempo libre de 1,80 (0,89 – 4,16) años. La incidencia fue la misma en el pulmón nativo que en el injerto. Los tipos histológicos más frecuentes fueron el adenocarcinoma (38,1%) y el carcinoma epidermoide (33,3%). Además de estos, el 9,5% fueron linfomas y hubo una misma incidencia de cáncer microcítico y de células grandes con un 4,8%. Un 9,5% se correspondieron con otros tipos histológicos (poner cuales).

La edad es el factor que más influyó en la aparición de cáncer pulmonar ($p<0,009$) y cáncer no cutáneo ($p<0,032$), así como el consumo de tabaco previo en el cáncer de pulmón ($p<0,038$). El tipo de trasplante también resultó significativo en las neoplasias pulmonares ($p<0,001$) y en el cáncer no cutáneo ($p<0,016$). El aumento de rechazos acumulados ($p=0,041$) se asoció con mayor prevalencia de cáncer cutáneo.

Del total de la muestra se pudo atribuir el 2,49% de muertes a las neoplasias, correspondiéndose con un 23.88% de todos los casos de neoplasia.

En la tabla 1 se recogen los datos de todos los trasplantes realizados agrupados según las variables que se han analizado en el estudio, incluyéndose datos tanto de los donantes como de los receptores. En las tablas 2, 3 y 4 se recogen los resultados del análisis estadístico agrupados según las variables estudiadas en los casos de neoplasias no cutáneas (tabla 2), cáncer cutáneo (tabla 3) y cáncer de pulmón (tabla 4).

Tabla 2 Resultados agrupados según las variables en todos los TP estudiados

| | TODOS |
|--|-----------------------|
| N | 642 |
| EDAD (AÑOS) | 57,48 (50,47 – 62,03) |
| GRUPOS DE EDAD (AÑOS) | |
| < 40 | 10,7% |
| 40-49,99 | 12,8% |
| 50-59,99 | 39,4% |
| 60-65,99 | 30,8% |
| ≥ 66 | 6,2% |
| ÉPOCA DEL TRASPLANTE | |
| 1997 – 2000 | 7,8% |
| 2001-2005 | 15,3% |
| 2006-2010 | 19,9% |
| 2011-2015 | 32,9% |
| 2016-2019 | 24,1% |
| SEXO | |
| - HOMBRE | 65,4% |
| - MUJER | 34,6% |
| TIPO TRASPLANTE | |
| - UNIPULMONAR | 34,6% |
| - BIPULMONAR | 65,4% |
| PATOLOGÍA DE BASE | |
| - EPOC | 38,2% |
| - EPID | 38,2% |
| - BRONQUIECTASIAS | 8,9% |
| - HAP | 3,6% |
| - OTROS | 9,5% |
| - RE-TRASPLANTE | 1,7% |
| TIPO DONANTE | |
| - MUERTE ENCEFÁLICA | 90,5% |
| - ASISTOLIA | 9,5% |
| TABAQUISMO DONANTE | |
| - FUMADOR ACTIVO | 28,8% |
| - EXFUMADOR | 8,2% |
| - NUNCA FUMADOR | 63% |
| BEBEDOR DONANTE | |
| - SÍ, MODERADO | 8,2% |
| - SÍ, SEVERO | 4,7% |
| - OCASIONAL | 4,2% |
| - NO | 82,2% |
| - EXBEBEDOR | 0,6% |
| DONANTE HTA | 28,6% |
| DONANTE DIABÉTICO | 28,6% |
| DONANTE EDAD (AÑOS) | 50 (39-59) |
| PAO ₂ DONANTE (MMHG) | 443,91 ± 81 |
| INDUCCIÓN | 25,9% |
| RECHAZO 3ª SEMANA | 43,6% |
| NÚMERO DE RECHAZOS ACUMULADOS | 1 (1-2) |
| RECEPTOR HTA | 17,8% |
| RECEPTOR DIABÉTICO | 12,4% |
| RECEPTOR HIPERCOLESTEROLEMIA | 19% |
| RECEPTOR, TABAQUISMO | |
| - EXFUMADOR | 70,3% |
| - NUNCA FUMADOR | 29,7% |
| RECEPTOR, CONSUMO ACUMULADO (PAQ-AÑO) | 30 (15-45) |
| RECEPTOR, VEB POSITIVO | 95% |
| RECEPTOR, CMV POSITIVO | 84,5% |
| RECEPTOR, CREATININA PRETRASPLANTE (MG/DL) | 0,8 (0,65 – 0,92) |
| TIEMPO ISQUEMIA PRIMERA PULMÓN (MINUTOS) | 270 (225 – 310) |
| TIEMPO ISQUEMIA SEGUNDA PULMONAR (MINUTOS) | 370 (330 – 430) |

Tabla 3. Distribución de las variables del receptor en función de las neoplasias en los explantes y significación estadística

| | SÍ NEOPLASIA EN EL EXPLANTE | NO NEOPLASIA EN EL EXPLANTE | P |
|--|-----------------------------|-----------------------------|-------|
| N | 20 (3,2%) | 622 (96,8%) | - |
| EDAD (AÑOS) | 58,17 (45,36 – 62,11) | 57,42 (50,59-62,06) | 0,812 |
| GRUPOS DE EDAD (AÑOS) | | | 0,952 |
| < 40 | 15,0% | 10,6% | |
| 40-49,99 | 10,0% | 12,7% | |
| 50-59,99 | 35,0% | 39,3% | |
| 60-65,99 | 35,0% | 31,2% | |
| ≥ 66 | 5,0% | 6,2% | |
| SEXO | | | 0,582 |
| - HOMBRE | 65% | 65,1% | |
| - MUJER | 35% | 34,9% | |
| TIPO TRASPLANTE | | | 0,564 |
| - UNIPULMONAR | 35% | 34,4% | |
| - BIPULMONAR | 65% | 65,6% | |
| PATOLOGÍA DE BASE | | | 0,548 |
| - EPOC | 35% | 38,7% | |
| - EPID | 40% | 38,2% | |
| - BRONQUIECTASIAS | 5% | 8,8% | |
| - HAP | 0% | 3,8% | |
| - OTROS | 20% | 9% | |
| - RE-TRASPLANTE | 0% | 1,6% | |
| RECEPTOR, TABAQUISMO | | | 0,430 |
| - EXFUMADOR | 25% | 29,7% | |
| - NUNCA FUMADOR | 75% | 70,3% | |
| RECEPTOR, CONSUMO ACUMULADO (PAQ-AÑO) | 35 (16,25-60) | 30 (15-45) | 0,346 |
| RECEPTOR, VEB POSITIVO | 88,9% | 95,1% | 0,229 |
| RECEPTOR, CMV POSITIVO | 85% | 84,4% | 0,622 |

Tabla 5. Distribución de las variables del receptor en función del cáncer pulmonar y significación estadística

| | CÁNCER PULMÓN | NO CÁNCER | P |
|--|---------------------|---------------------|-------|
| N | 20 | 580 | - |
| EDAD (AÑOS) | 62,43 (58,52-64,95) | 57,15 (50,25-61,91) | 0,009 |
| GRUPOS DE EDAD (AÑOS) | | | 0,017 |
| < 40 | 10% | 10,7% | |
| 40-49,99 | 5% | 13,3% | |
| 50-59,99 | 15% | 40,5% | |
| 60-65,99 | 65% | 29,2% | |
| ≥ 66 | 5% | 6,2% | |
| TIPO TRASPLANTE | | | 0,001 |
| - UNIPULMONAR | 70% | 33,7% | |
| - BIPULMONAR | 30% | 66,3% | |
| PATOLOGÍA DE BASE | | | 0,110 |
| - EPOC | 35% | 37,2% | |
| - EPID | 40% | 39,1% | |
| - BRONQUIECTASIAS | 0% | 9,2% | |
| - HAP | 0% | 4% | |
| - OTROS | 25% | 8,7% | |
| - RE-TRASPLANTE | 0% | 1,9% | |
| NÚMERO DE RECHAZOS ACUMULADOS | 1 (1,2,25) | 1 (0-1) | 0,519 |
| RECEPTOR, TABAQUISMO | | | 0,038 |
| - EXFUMADOR | 90% | 30,1% | |
| - NUNCA FUMADOR | 10% | 69,9% | |
| RECEPTOR, CONSUMO ACUMULADO (PAQ-AÑO) | 30 (15-60) | 30 (15-45) | 0,251 |
| RECEPTOR, VEB POSITIVO | 100% | 95% | 0,438 |
| RECEPTOR, CMV POSITIVO | 70% | 85,1% | 0,070 |

Tabla 4. Distribución de las variables del receptor en función del cáncer no cutáneo y significación estadística

| | CÁNCER NO CUTÁNEO (PULMÓN Y EXTRAPULMONAR) | NO CÁNCER | P |
|--|---|----------------------------|--------------|
| N | 45 | 580 | - |
| EDAD (AÑOS) | 61,4 (52,9-64,37) | 57,15 (50,25-61,91) | 0,032 |
| GRUPOS DE EDAD (AÑOS) | | | 0,042 |
| < 40 | 11,1% | 10,7% | |
| 40-49,99 | 8,9% | 13,3% | |
| 50-59,99 | 22,2% | 40,5% | |
| 60-65,99 | 48,9% | 29,2% | |
| ≥ 66 | 8,9% | 6,2% | |
| SEXO | | | 0,085 |
| - HOMBRE | 75,6% | 64,4% | |
| - MUJER | 24,4% | 35,6% | |
| TIPO TRASPLANTE | | | 0,016 |
| - UNIPULMONAR | 51,1% | 33,7% | |
| - BIPULMONAR | 48,8% | 66,3% | |
| PATOLOGÍA DE BASE | | | 0,112 |
| - EPOC | 51,1% | 37,2% | |
| - EPID | 26,7% | 39,1% | |
| - BRONQUIECTASIAS | 6,7% | 9,2% | |
| - HAP | 0% | 4% | |
| - OTROS | 15,6% | 8,7% | |
| - RE-TRASPLANTE | 0% | 1,9% | |
| NÚMERO DE RECHAZOS ACUMULADOS | 1 (0-2) | 1 (0-1) | 0,135 |
| RECEPTOR, TABAQUISMO | | | 0,062 |
| - EXFUMADOR | 18,2% | 30,1% | |
| - NUNCA FUMADOR | 81,8% | 69,9% | |
| RECEPTOR, CONSUMO ACUMULADO (PAQ-AÑO) | 30 (17,5-60) | 30 (15-45) | 0,180 |
| RECEPTOR, VEB POSITIVO | 91,9% | 95% | 0,297 |
| RECEPTOR, CMV POSITIVO | 76,2% | 85,1% | 0,098 |

Tabla 5. Distribución de las variables del receptor en función del cáncer cutáneo y significación estadística

| | CÁNCER CUTÁNEO | NO CÁNCER | P |
|--|---------------------|---------------------|-------|
| N | 22 | 580 | - |
| EDAD (AÑOS) | 59,21 (51,94-61,87) | 57,15 (50,25-61,91) | 0,559 |
| GRUPOS DE EDAD (AÑOS) | | | 0,341 |
| < 40 | 9,1% | 10,7% | |
| 40-49,99 | 4,5% | 13,3% | |
| 50-59,99 | 40,9% | 40,5% | |
| 60-65,99 | 45,5% | 29,2% | |
| ≥ 66 | 0% | 6,2% | |
| SEXO | | | 0,157 |
| - HOMBRE | 77,3% | 64,4% | |
| - MUJER | 22,7% | 35,6% | |
| TIPO TRASPLANTE | | | 0,350 |
| - UNIPULMONAR | 27,3% | 33,7% | |
| - BIPULMONAR | 72,7% | 66,3% | |
| PATOLOGÍA DE BASE | | | 0,265 |
| - EPOC | 36,4% | 37,2% | |
| - EPID | 36,4% | 39,1% | |
| - BRONQUIECTASIAS | 4,5% | 9,2% | |
| - HAP | 0% | 4% | |
| - OTROS | 22,7% | 8,7% | |
| - RE-TRASPLANTE | 0% | 1,9% | |
| RECEPTOR, TABAQUISMO | | | 0,337 |
| - EXFUMADOR | 63,6% | 30,1% | |
| - NUNCA FUMADOR | 36,4% | 69,9% | |
| RECEPTOR, CONSUMO ACUMULADO (PAQ-AÑO) | 25 (7,5-40) | 30 (15-45) | 0,401 |
| RECEPTOR, VEB POSITIVO | 100% | 95% | 0,429 |
| RECEPTOR, CMV POSITIVO | 73,7% | 85,1% | 0,148 |

8. DISCUSIÓN

El aumento de la esperanza de vida ha sido notable en los primeros años postrasplante gracias a la mejora de las técnicas quirúrgicas y cuidados postoperatorios, pero a largo plazo el incremento no ha sido tan acusado. Complicaciones como el rechazo crónico del injerto o aquellas derivadas de la inmunosupresión como la nefrotoxicidad, aumento del riesgo cardiovascular, infecciones o el desarrollo de neoplasias son la principal causa de este hecho. La principal causa de mortalidad a largo plazo en el TP es el BOS seguido en segundo lugar de las neoplasias (2).

Los receptores de trasplantes tienen mayor incidencia de neoplasias debido a la continua exposición a un tratamiento inmunosupresor crónico, que no sólo compromete la función protectora del sistema inmune frente al desarrollo de procesos malignos, sino al propio carácter oncogénico de algunos de los fármacos empleados en la terapia. Además, la inmunosupresión crónica incrementa el riesgo de infecciones por

virus oncogénicos, de especial riesgo teniendo en cuenta lo anterior. Debido a todo esto los pacientes sometidos a un trasplante tienen un riesgo incrementado de desarrollar neoplasias frente a la población general (12, 59, 60), siendo el TP el que tiene el mayor riesgo (59).

En nuestro estudio ha salido que la incidencia de cáncer en la muestra es del 10.8%, resultado coherente con lo observado en otros estudios similares en los que la incidencia varía entre el 7.75% y el 15.9% (61-67), como se puede observar en la **Tabla 8**. Sin embargo, este resultado dista del obtenido en el estudio con la cohorte más amplia que fue realizado sobre 18093 pacientes, obteniendo el valor más alto de incidencia (15.9%). Esta diferencia parece deberse al bajo registro de tumores cutáneos en nuestro estudio, ya que solo se ha observado un 3.5% (frente al 8.7%), mientras que la incidencia de las neoplasias no cutáneas si es similar (7% frente al 7.2%). (63)

Tabla 6. Incidencias (%) de los diferentes grupos de neoplasias en la bibliografía

| | ESTUDIO ACTUAL | MAGRUDER ET AL. (63) | BERASTEGUI ET AL.(67) | ORDOÑEZ ET AL.(64) | DELGADO ET AL. (62) | AMITAL ET AL.(61) | TANAKA ET AL. (65) | BENNETT ET AL. (66) |
|-------------------------|-------------------|---|---|-----------------------|---------------------------|----------------------|-----------------------|---------------------------|
| TOTAL | 10.80 | 15.90 | 9.20 | 9.60 | 7.75 | 13.22 | 9.20 | 8.40 |
| CUTÁNEO NM | 3.5 | 8.7 | 2.9 | N/A | 1.6 | 8.3 | N/A | 3.3 |
| PULMÓN | 3.1 | 1.9 | 1.5 | 1.9 | 0.8 | N/A | N/A | 1.7 |
| PTLD | 1.6 | 1.4 | 1.6 | N/A | 1.6 | 2.5 | 5.8 | N/A |
| GASTROINTESTINAL | 1.4 | 0.4 | 1.1 | 0.8 | 1.6 | N/A | 0.8 | 0.8 |
| UROTelial | 0.6 | 0.3 | 0.6 | N/A | 1.6 | 2.5 | N/A | N/A |
| MAMA | 0.2 | 0.3 | N/A | N/A | 0.8 | N/A | 0.8 | 1.7 |
| PRÓSTATA | 0.2 | 0.4 | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A |
| OTROS | - | Melanoma (0.2) Renal (0.2) Vulva/pene/escroto (0.1) Esófago (0.1) Laringe (0.1) Hígado (0.1) | Cabeza y cuello (0.4) Melanoma (0.3) Ginecológico (0.3) | Ginecológico (1.9) | Riñón (0.8) | - | Glioblastoma (0.8) | - |

Neoplasias encontradas en los explantes

La mayoría de las neoplasias han sido detectadas en el seguimiento tras el TP, sin embargo, en un 3.2% se han detectado neoplasias en los explantes. Este resultado es congruente con otros estudios en los que las incidencias varían entre el 0.7% y el 4.2% (68-73). Por otro lado, solo una cuarta parte de los casos eran fumadores previamente, lo que contrasta con la bibliografía dónde la mayor parte eran fumadores. Sin embargo,

la histología respalda estos resultados, pues solo un 20% (4 pacientes) tuvieron cáncer epidermoide, mientras que un 75% fueron adenocarcinomas, siendo esta la estirpe histológica más frecuente en no fumadores. Además la mayor parte (40%) se han detectado en casos de EPID, siendo esta un factor de riesgo independiente para el desarrollo de cáncer de pulmón (74). En algunos estudios la totalidad de los casos de neoplasias en explantes acontecieron sobre EPID (69).

A pesar de que en los estudios pretrasplante se realizan pruebas de imagen como radiografías de tórax y TAC, en ocasiones no se detectan neoplasias subyacentes. Esto puede deberse a varios motivos. En algunas ocasiones, especialmente en las EPID, los patrones radiológicos pueden enmascarar procesos neoplásicos subyacentes (72), lo que concuerda con los resultados, ya que la mayoría acontecieron en pacientes con EPID como indicación para el trasplante. Otra posibilidad es que el tumor no sea detectable en el momento de la prueba de imagen y se desarrolle debido a un tiempo largo en la lista de espera que hace posible que se pueda identificar en el momento de la cirugía (67). Se han propuesto revisar el protocolo en caso de pacientes con consumo importante de tabaco previo al trasplante, sin embargo, los pacientes que van a ser sometidos a un trasplante tienen una reserva funcional muy baja, por lo que realizar pruebas invasivas puede tener complicaciones, y pruebas menos invasivas como el PET son más costosas, por lo que para indicar estas pruebas deberían mostrar una relación favorable coste-beneficio (73).

A pesar de no ser un hallazgo frecuente es importante tenerlo en cuenta, pues puede afectar al pronóstico del paciente trasplantado en caso de recurrencia como ha ocurrido en un 30% (6 pacientes) de los casos. Este resultado se asemeja al encontrado en un estudio realizado sobre una cohorte amplia de 1170 en el que hubo una incidencia de neoplasia en los explantes del 2.47% con una recurrencia en el 27.6% de los casos (73). Además, en otro estudio realizado se vio que la presencia de neoplasias en los explantes no tenía impacto sobre la supervivencia a 5 años (75).

Cáncer de pulmón

Entre las neoplasias que se pueden desarrollar tras el TP, está la que está en directa relación con el propio trasplante, como es en este caso el cáncer de pulmón. Se ha visto que la incidencia está incrementada tanto en los pacientes con VIH como en los trasplantados, con un incremento de entre 1.4 a 5.4 veces superior frente a la población general (12, 23). La incidencia de cáncer de pulmón en este estudio ha sido del 3.1%, ligeramente superior a la incidencia en otros estudios similares en los que la incidencia varía entre el 1.49% y el 2.84%, como se puede observar en la **Tabla 9**.

Existe la posibilidad de que el tumor aparezca en el pulmón nativo, en el caso de los trasplantes unipulmonares, o en el injerto. En nuestro estudio se dieron por igual en el pulmón nativo como en el injerto, al contrario de los encontrados en los demás estudios, donde la mayoría de los casos tuvieron lugar en el pulmón nativo (68, 70, 71, 76, 77). Al estar directamente relacionado con el tipo de trasplante pulmonar, es preciso tener en

cuenta esta variable a la hora de interpretar la anterior. En el estudio actual se ha visto que el tipo de trasplante constituye un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de pulmón ($p < 0.001$), consistente con otros estudios en los que también se ha observado esta relación (69, 77). Esto se puede explicar al observar que en todos los estudios las principales indicaciones de TP son la EPOC, directamente relacionada con el consumo de tabaco, y la EPID, que, como se ha mencionado anteriormente, supone un factor de riesgo independiente para el cáncer de pulmón. Además, Magruder et al. ha descrito un aumento de riesgo de cáncer de pulmón en los casos de FQ, EPOC y EPID como indicación para el trasplante (63). Consecuentemente, al realizar un trasplante unipulmonar en estos casos, en el pulmón nativo se produce un desequilibrio entre la supresión del sistema inmune sobre el desarrollo de células malignas y el crecimiento de posibles tumores en un pulmón en el que ya existe de por sí un riesgo mayor de desarrollo de cáncer. Esta razón, junto a la existencia de una mayor proporción trasplantes unipulmonares (70% en nuestra muestra), explicaría la mayor incidencia de cáncer de pulmón sobre el pulmón nativo que sobre el injerto. Además, hay que tener en cuenta que estos datos están sometidos a una variabilidad consecuencia de los protocolos internos de los diferentes hospitales, ya que en algunos la EPOC constituye una indicación de trasplante bipulmonar (67).

El desarrollo de cáncer de pulmón sobre el injerto es de especial interés, ante la posibilidad de demostrar la transmisión del cáncer a través del mismo. Esto es algo muy difícil de constatar, aunque hay algunos estudios en los que se ha visto en casos de donantes que presentaban antecedentes de consumo de tabaco (67, 69). Esto pone de manifiesto como el aumento de la demanda de órganos hace menos estrictos los requisitos en los posibles donantes, y la importancia de identificar posibles factores de riesgo tanto en donantes como receptores para determinar quiénes tienen más posibilidades de desarrollar esta complicación.

El 90% de los pacientes que desarrollaron un cáncer de pulmón eran fumadores activos, con un consumo medio de 30 (15-60) paquetes-año resultado significativa la asociación del tabaco con el cáncer del pulmón ($p < 0.038$). El tabaco es un carcinógeno claramente implicado en varios tipos de cáncer diferentes, por lo que es una asociación coherente. Esta asociación ya ha sido descrita en otros estudios similares, en el que se vio que la mayoría de las neoplasias pulmonares acontecían sobre pacientes con un hábito tabáquico (61, 63, 64, 67). En un estudio de 2011 sobre 4357 pacientes del Registro Español de Trasplante Cardíaco se vio que la incidencia de cáncer de pulmón era 4 veces mayor sobre los pacientes fumadores que entre los no fumadores (78). En este mismo estudio también se observó que la incidencia del cáncer de pulmón era mayor entre los pacientes mayores de 64 años. El 65% de los cánceres de pulmón de nuestro estudio fueron en pacientes en la franja de edad entre los 60 y los 65 años, suponiendo la edad un posible factor de riesgo ($p < 0.042$).

Tabla 7. Resumen de otros estudios de incidencia de cáncer pulmonar en TP

| AUTOR | AÑO | N | Nº NEPLASIAS | % | HISTOLOGÍA | EXPOSICIÓN TABACO | INDICACIÓN TP | PULMÓN | MEDIANA TIEMPO (AÑOS) |
|---|---------------|-----|-----------------|------|--|---|---|---|-----------------------------|
| Y. RAVIV ET AL.(76) | 1997- 2009 | 290 | 7 | 2.40 | Adenocarcinoma (7/100%) | Tabaco (7) | EPI (5/71%) Enfisema (2/29%) | Injerto (1/14%) Nativo (6/86%) Uni (7/100%) | 4.8 |
| E.V. BELLI ET AL.(71) | 2001- 2011 | 335 | 5 | 1.49 | Epidermoide (3/60%) Microcítico (1/20%) Fibroso maligno solitario (1/20%) | Tabaco (5) | EPOC (3/60%) EPI (2/40%) | Injerto (1/20%) Nativo (4/80%) Uni (5/100%) | 1.67 |
| YSERBYT ET AL.(77) | 2000- 2011 | 494 | 13 | 2.60 | Adenocarcinoma (4/30.7%) Epidermoide (3/23.1%) Celulas gigantes (3/23.1%) Microcitico (1/7.7%) N/A (2/15.4%) | Tabaco (13) | Enfisema (8/62%) EPI (4/31%) Otrod (1/7%) | Injerto (4/31%) Nativo (9/69%) Uni (9/69.2%) Bi (4/31.8%) P<.0026 | 3.41 |
| D. PÉREZ- CALLEJO ET AL.(70) | 1988- 2012 | 633 | 18 | 2.84 | Adenocarcinoma (9/50%) Epidermoide (6/33.3%) Microcítico (1/5.5%) N/A (1/5.5%) Célula grande (1/5.5%) | Tabaco (13) No fumador (5) | EPI (10/56%) Enfisema (7/39%) Otros (1/5%) | Injerto (6/33%) Nativo (12/67%) Uni (14/77.8%) Bi (4/32.2%) | N/A |
| S. GREWAL ET AL.(69) | 1990- 2012 | 462 | 9 | 1.90 | Adenocarcinoma (9/100%) | Tabaco (7) No fumador (2) | EPI (4/44%) EPOC (4/44%/p<.05) FQ (1/12%) | Injerto (5/56%) Nativo (4/44%) Uni (8/88.9%) Bi (1/11.1%) P<.001 | 2.33 |
| E. CHATRON ET AL.(68) | 1992- 2017 | 463 | 11 | 2.37 | Adenocarnoma (9/81.8%) Epidermoide (2/18.2%) | Tabaco (10) No fumador (1, donante si) | EPOC (5/45%) EPI (6/55%) | Injerto (2/18%) Nativo (9/81%) Uni (9/81.8%) Bi (2/18.2%) | 5.06 |
| ESTUDIO ACTUAL | 1997- 2019 | 642 | 20 | 3.1 | Adenocarcinoma (8/38.1%) Epidermoide (7/33.3%) Microcitico (1/4.8%) Linfoma (2/9.5%) Otros (2/9.5%) | Tabaco (18/90%) P<.038 No fumador (2/10%) | EPOC (7/35%) EPI (8/40%) Otros (5/25%) | Injerto (10/50%) Nativo (10/50%) Uni (70%) BI (30%) P<.001 | 1.80 |

Sin embargo, existe una tendencia a realizar trasplantes unipulmonares a pacientes de mayor edad, y el trasplante unipulmonar se relaciona con un riesgo aumentado de cáncer, pudiendo actuar como factor de confusión. Quizás fuera necesario un análisis multivariable para poder determinar más claramente esta relación. A pesar de ello, pone de manifiesto la tendencia que existe a realizar trasplantes en pacientes de cada vez más edad, lo que supone un riesgo para la viabilidad del injerto ante la posibilidad de una mayor incidencia de complicaciones, como es el caso de las neoplasias.

En un estudio realizado sobre una cohorte muy amplia de 175732 pacientes obtenidos de registro estadounidense de trasplantes se observó que el riesgo de cáncer de pulmón era mayor entre los trasplantados de pulmón que entre el resto de trasplantes (59). Esto

respalda lo mencionado previamente respecto al tabaco, ya que se postula que este incremento del riesgo es debido a que muchas de las indicaciones para trasplante son consecuencia de enfermedades debidas al tabaco (como puede ser el EPOC), hecho a su vez respaldado por el aumento de la incidencia de cáncer sobre el pulmón nativo en los casos de trasplante unipulmonar.

Cáncer no cutáneo

La inmunosupresión conlleva un aumento del riesgo de infecciones, entre ellas, son de especial riesgo las producidas por virus oncogénicos. La incidencia de las neoplasias producidas por estos virus es similar a la encontrada en pacientes infectadas por VIH (12), por lo que parece asociarse a un peor control de las mismas por parte de la inmunidad celular.

Algunas de estas infecciones son el sarcoma de Kaposi, el cáncer de cérvix o los linfomas no Hodking. Dentro de estos últimos se encuentra el PTLD. En nuestro estudio fue la segunda neoplasia no cutánea más frecuente después del cáncer de pulmón, correspondiendo con un 14.9% de todas las neoplasias registradas, con una incidencia del 1.6% sobre el total de la muestra. Este valor se encuentra entre lo observado en otros registros, en los que la incidencia se encuentra entre el 1.4% y el 5.8% (61-63, 65, 67). Nuestras observaciones se encuentran especialmente alejadas de las realizadas por Tanaka et al. con una incidencia del 5.8%. Un aspecto importante a tener en cuenta a la hora de comparar estos datos es que el PTLD es una neoplasia claramente relacionada con la infección por el EBV (79, 80), por lo tanto su incidencia puede variar de acuerdo a su distribución geográfica. El estudio de Tanaka se corresponde con un estudio realizado sobre pacientes trasplantados de pulmón en Japón, país con una tasa de infección superior a Europa (81), lo que podría explicar la disparidad entre los resultados. En un meta análisis realizado en 2018 en relación el PTLD en TP, se observó que de entre todos los trasplantes de órgano sólido el TP es que presenta un mayor riesgo de desarrollar PTLD (80). Se postula que este aumento de la incidencia se debe a la inmunosupresión más agresiva a la que están sometidos los receptores y a la mayor proporción de tejido linfóide en el injerto, frente al resto de órganos. En este estudio se han descrito dos casos de linfoma en el pulmón tras el trasplante. Se ha descrito que la localización torácica del PTLD es más frecuente en el primer año postrasplante(61).

No se han encontrado más neoplasias relacionadas con virus oncogénicos. En otras series con una cohorte más amplia si se ha registrado incidencia incrementada de neoplasias relacionadas con el virus del papiloma humano, como son el cáncer de cérvix, vulva o pene (63), sin embargo la incidencia de los mismos fue bastante baja, por lo que puede ser consecuencia del tamaño de nuestra muestra.

Dentro de las neoplasias no relacionada con infecciones, cabe destacar que no se ha descrito ningún caso de neoplasia renal. Es un dato que llama la atención, pues Engels et al. describió que en los pacientes trasplantados de órgano sólido estaba entre las cuatro neoplasias más frecuentes, junto con el PTLD, linfoma no Hodking e hígado(59), tampoco habiéndose descrito ninguno en este estudio. Sin embargo, Magruder et al. sí

que describió ambas neoplasias en una muestra de 18093 pacientes (63) y Delgado et al. describió 1 caso de cáncer de riñón en su estudio. Las incidencias observadas en estos estudios son bajas, por lo que puede que, como en el caso anterior, sea conciencia de un insuficiente tamaño muestral. Respecto al resto de neoplasias, las incidencias concuerdan con los datos observados en otros estudios, como se puede observar en la **Tabla 8**.

Tabla 8. Incidencia y factores de riesgo en estudios de incidencia de neoplasias en TP

| AUTOR | AÑO | N | Nº NEOPLASIAS | INCIDENCIA (%) | FACTORES DE RIESGO | MEDIANA TIEMPO (AÑOS) |
|-----------------------------------|---------------|-------|------------------|-------------------|---|-----------------------|
| AMITAL A. ET AL. (61) | 1992- 2004 | 121 | 16 | 13.22 | Edad (p<.03) | 4.2 |
| DELGADO M. ET AL.(62) | 1999- 2006 | 129 | 11 | 7.75 | N/A | 1.75 |
| TREN MAGRUDER J. ET AL.(63) | 1989- 2012 | 18093 | 3154 | 15.9 | Edad (p<.001) Sexo masculino (p<.003) TP unipulmonar (p<.001) EPI/EPOC/FQ (p<.001) | 3.13 |
| ORDOÑEZ I.M. ET AL.(64) | 1993- 2014 | 443 | 33 | 9.60 | Tabaco (p<.05) | 4.39 |
| TANAKA S. ET AL.(65) | 2002- 2012 | 120 | 11 | 9.2 | N/A | 0.58 |
| BENNETT D. ET AL. (66) | 2001- 2014 | 119 | 10 | 8.40 | N/A | 2.45 |
| BERASTEGUI C. ET AL.(67) | 1990- 2014 | 1353 | 121 | 9.20 | Edad >55 (p<.001) Sexo masculino (p<.004) Tabaco (p<.0001) | 3.8 |
| ESTUDIO ACTUAL | 1997- 2019 | 642 | 67 | 10.8 | Edad (p<.032) Tipo trasplante (p<.009) | Cutáneo (3.72) |

Con todo lo descrito anteriormente, queda claro que los pacientes inmunocomprometidos tienen más riesgo de sufrir una neoplasia, sin embargo, en el caso del cáncer de próstata y de mama no está descrito este incremento del riesgo (82), observándose también una misma incidencia de cáncer de mama en mujeres con VIH (83). Hemos observado una incidencia del 0.2% en ambos casos. La incidencia de cáncer de mama parecen diferir más de lo observado en algunos estudios (65, 66), sin embargo, al compararlos con estudios con un tamaño muestral más grande los resultados se aproximan bastante, tanto en el total de trasplantes de órgano sólido (59), en el TP (63) como en un estudio sobre 11155 pacientes trasplantados de riñón (84). En todos estos la incidencia de cáncer de mama se encontraba entre el 0.3% y 0.4% y entre el 0.3% y el 0.6% en el caso del cáncer de próstata, aproximándose a nuestras observaciones. En ninguno de ellos hubo un aumento de riesgo para estas neoplasias; la razón de esto no tiene una clara explicación. En el caso del cáncer de mama se cree que la propia terapia inmunosupresora reduce el riesgo al inhibir la síntesis de algunas proteínas sobre expresadas por las células tumorales, como es el caso de la CsA y la piruvato kinasa M2,

aunque también se postula que los resultados estén artefactados como consecuencia de los programas de cribado (82). En el cáncer de próstata no parece clara la razón.

Los factores de riesgo descritos en los diferentes estudios se encuentran recogidos en la **Tabla 10**. Los principales factores de riesgo observados han sido la edad ($p<0.032$) y el tipo de trasplante ($p<0.009$). En lo que se refiere a la edad, el 48.9% de las neoplasias acontecieron en pacientes entre los 60-65 años, siendo este el factor de riesgo más constante observado en la bibliografía, reflejándose en otros tres estudios (61, 63, 67). Sin embargo, respecto al tipo de trasplante los resultados contrastan con los resultados de Magruder et al. (63) dónde fueron los pacientes con un trasplante bipulmonar los que presentaron un mayor riesgo, frente a nuestro estudio, dónde un 51.1% de las neoplasias tuvieron lugar en los pacientes con un trasplante unipulmonar. Esto puede deberse a que el cáncer no cutáneo más frecuente en nuestro caso, fue precisamente el de pulmón, donde la mayoría de ellos tuvieron lugar sobre el pulmón nativo, como se ha mencionado anteriormente.

Es necesario destacar que ha habido factores de riesgo descritos en la bibliografía no se han encontrado en el estudio actual. Estos factores son el sexo masculino (63, 67), el tabaco (64, 67) y la enfermedad de base, con un mayor riesgo en los pacientes con EPOC, EPID y FQ como indicación de trasplante (63).

Cáncer cutáneo

El cáncer cutáneo ha sido el tipo de neoplasia más frecuente con una incidencia del 3.5% sobre el total de la muestra, representando el 32.8% de todas las neoplasias; hallazgo consistente con lo observado en otros estudios (61-63, 66, 67), como se puede observar en la **Tabla 11**. Quizás cabía esperar una incidencia algo mayor, pues en algunos estudios la incidencia ha llegado a superar el 8% (61, 63), razón por la cual la incidencia total de neoplasias en estas cohortes ha sido mayor a la encontrada en la nuestra.

Dentro de los trasplantes de órgano sólido el TP es el que presenta un mayor riesgo de cáncer cutáneo (85), debido a que el riesgo es directamente proporcional al riesgo de inmunosupresión, siendo la incidencia más baja en los trasplantes renales y hepáticos, que precisan una menor dosis de inmunosupresores (86). El hecho de que el riesgo esté relacionado directamente con el grado de inmunosupresión justifica que el número de rechazos suponga un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer cutáneo ($p<0.041$), pues el tratamiento del mismo consiste en incrementar la dosis de inmunosupresores con el objetivo de controlar la respuesta inmune contra el injerto (87).

El carcinoma epidermoide ha sido el más común dentro de las neoplasias cutáneas (59.1%), común a los demás estudios (61, 63), seguido en frecuencia del carcinoma basocelular. Este es un dato relevante, ya que la proporción está invertida frente a la población general (85). En pacientes trasplantados se ha identificado ADN del VPH en entre el 65% y 90% de los carcinomas epidermoides (87), lo que justificaría el incremento de este tipo histológico en los pacientes trasplantados, y pone de manifiesto la

importancia que tienen las infecciones por virus oncogénicos en pacientes inmunocomprometidos.

La alta prevalencia de este tipo de neoplasias en la población trasplantada pone de manifiesto la necesidad de tomar medidas preventivas mediante una adecuada educación de los pacientes y un seguimiento más estrecho por parte de una unidad de dermatología, pues el riesgo se incrementa exponencialmente en los años postrasplante, con un riesgo del 25% a 5 años y del 38% y 70% a los 10 y 20 años respectivamente (86), añadido a un aumento de la mortalidad debido al comportamiento más agresivo, habiéndose documentado un incremento de 10 a 50 veces sobre la población general (86).

Tabla 9. Incidencias de cáncer cutáneo en la bibliografía.

| | ESTUDIO ACTUAL | MAGRUDER ET AL. | BERASTEGUI ET AL. | DELGADO ET AL. | AMITAL ET AL. | BENNET ET AL. |
|--------------------|-------------------|--------------------|----------------------|-------------------|------------------|------------------|
| TOTAL | 3.5 | 8.7 | 2.9 | 1.6 | 8.3 | 3.3 |
| EPIDERMOIDE | 59.1 | 67.8 | N/A | N/A | 49.4 | N/A |
| BASOCELULAR | 27.3 | 14.9 | N/A | N/A | 20.5 | N/A |
| OTROS | 13.6 | E+B (17.3) | - | - | Kaposi (30.1) | - |

Este estudio está limitado por su carácter retrospectivo, pues ha complicado la obtención de los datos en algunos casos. El Hospital Universitario Marqués de Valdecilla da cobertura a las Comunidades Autónomas de Cantabria, Asturias, País Vasco y norte de Castilla y León en relación con los TP. Esto supone que no siempre se disponga de la totalidad de los datos en relación con el seguimiento de los pacientes, ya que parte del mismo es realizado por la Comunidad Autónoma correspondiente. En adición a esto no se ha estimado la densidad de incidencia de la población estudiada, ni la supervivencia en relación a las neoplasias. Tampoco se han relacionado las neoplasias con la terapia inmunosupresora seguida en cada paciente, dato interesante de conocer, ya que algunos de los fármacos empleados tienen potencial oncogénico, pudiendo influir en la supervivencia a largo plazo de estos pacientes. Todos estos datos serían importantes de clarificar, pues permitiría obtener una visión más global de los resultados, no solo conociendo la incidencia y posibles factores de riesgo en relación con el desarrollo de neoplasias, sino también como influyen en el pronóstico a largo plazo y en qué medida la terapia inmunosupresora está relacionada con las mismas.

9. CONCLUSIONES

Se ha observado un incremento del riesgo de neoplasias en la cohorte estudiada consistente a lo observado en otros estudios similares. Las neoplasias más frecuentes han sido el cáncer cutáneo, seguido del cáncer de pulmón y el PTLT. Como factores de riesgo los más consistentes han sido la edad y el trasplante unipulmonar, que se ha identificado en los casos de cáncer no cutáneo y cáncer de pulmón, siendo el tabaco un factor de riesgo en este último también. En el cáncer cutáneo solo se ha identificado como factor de riesgo el número de rechazos acumulado, distinto a lo observado en los casos anteriores.

Está claro que las neoplasias suponen una complicación relativamente frecuente en las personas sometidas a un trasplante, y en especial en los trasplantados de pulmón consecuencia de la agresiva terapia inmunosupresora a la que se ven sometidos. Además, no solo existe un incremento en la incidencia, sino que también tienen una evolución más agresiva. Por todo ello, es preciso tenerlo en mente en el seguimiento de estos pacientes, pues con un seguimiento estrecho se puede identificar esta complicación a tiempo, minimizando el efecto que tiene sobre la supervivencia a largo plazo.

10. REFERENCIAS

1. Kotloff RM. Lung transplantation. Preface. Clin Chest Med. 2011;32(2):xiii-xiv.
2. Chambers DC, Cherikh WS, Harhay MO, Hayes D, Jr., Hsich E, Khush KK, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult lung and heart-lung transplantation Report-2019; Focus theme: Donor and recipient size match. J Heart Lung Transplant. 2019;38(10):1042-55.
3. ONT. Actividad de donación y trasplante España 2018
<http://www.ont.es/infesp/Memorias/Forms/AllItems.aspx>: ONT; 2018 [
4. ONT. Actividad de donacion y trasplante pulmonar España 2018.
<http://www.ont.es/infesp/Memorias/Forms/AllItems.aspx>: ONT; 2018 [
5. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant. 2015;34(1):1-15.
6. Ramsey R Hachem M. Lung transplantation: an overview www.uptodate.com: UpToDate; 2019 [
7. Lund LH, Khush KK, Cherikh WS, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Heart Transplantation Report-2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. J Heart Lung Transplant. 2017;36(10):1037-46.
8. Subramanian MP, Meyers BF. Bilateral versus single lung transplantation: are two lungs better than one? J Thorac Dis. 2018;10(7):4588-601.
9. Gottlieb J. Lung allocation. J Thorac Dis. 2017;9(8):2670-4.
10. Sommer W, Kuhn C, Tudorache I, Avsar M, Gottlieb J, Boethig D, et al. Extended criteria donor lungs and clinical outcome: results of an alternative allocation algorithm. J Heart Lung Transplant. 2013;32(11):1065-72.
11. Garrity ER. Lung transplantation: Deceased donor evaluation
<https://www.uptodate.com/>: UpToDate; 2019 [

12. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet*. 2007;370(9581):59-67.
13. Buell JF, Gross TG, Woodle ES. Malignancy after transplantation. *Transplantation*. 2005;80(2 Suppl):S254-64.
14. Robbins HY, Arcasoy SM. Malignancies following lung transplantation. *Clin Chest Med*. 2011;32(2):343-55.
15. Sangeeta Bhorade M. Maintenance immunosuppression following lung transplantation <https://www.uptodate.com/>: UpToDate; 2019 [
16. John Vella M. Transplantation immunobiology <https://www.uptodate.com/>: UpToDate; 2019 [
17. Vella J. Transplantation immunobiology <https://www.uptodate.com/>: UpToDate; 2019 [
18. Snyder LD, Palmer SM. Immune mechanisms of lung allograft rejection. *Semin Respir Crit Care Med*. 2006;27(5):534-43.
19. Chinen J, Buckley RH. Transplantation immunology: solid organ and bone marrow. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl 2):S324-35.
20. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol*. 2002;3(11):991-8.
21. Acuna SA. Etiology of increased cancer incidence after solid organ transplantation. *Transplant Rev (Orlando)*. 2018;32(4):218-24.
22. Gattinoni L, Zhong XS, Palmer DC, Ji Y, Hinrichs CS, Yu Z, et al. Wnt signaling arrests effector T cell differentiation and generates CD8+ memory stem cells. *Nat Med*. 2009;15(7):808-13.
23. Grulich AE, Vajdic CM. The epidemiology of cancers in human immunodeficiency virus infection and after organ transplantation. *Semin Oncol*. 2015;42(2):247-57.
24. Cruz-Topete D, Cidlowski JA. One hormone, two actions: anti- and pro-inflammatory effects of glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation*. 2015;22(1-2):20-32.
25. Chatham W. Glucocorticoid effects on the immune system <https://www.uptodate.com/>: UpToDate; 2019 [
26. Knoop C, Haverich A, Fischer S. Immunosuppressive therapy after human lung transplantation. *Eur Respir J*. 2004;23(1):159-71.
27. Hardinger K. Pharmacology of cyclosporine and tacrolimus <https://www.uptodate.com/>: UpToDate; 2019 [
28. Gallagher MP, Kelly PJ, Jardine M, Perkovic V, Cass A, Craig JC, et al. Long-term cancer risk of immunosuppressive regimens after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(5):852-8.
29. Penninga L, Penninga EI, Moller CH, Iversen M, Steinbruchel DA, Gluud C. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for lung transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(5):Cd008817.
30. Ribaldone DG, Adriani A, Caviglia GP, Nicolo A, Agnesod D, Simiele M, et al. Correlation between Thiopurine S-Methyltransferase Genotype and Adverse Events in Inflammatory Bowel Disease Patients. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(8).
31. Bentata Y. Mycophenolates: The latest modern and potent immunosuppressive drugs in adult kidney transplantation: what we should know about them? *Artif Organs*. 2019.
32. Robson R, Cecka JM, Opelz G, Budde M, Sacks S. Prospective registry-based observational cohort study of the long-term risk of malignancies in renal transplant patients treated with mycophenolate mofetil. *Am J Transplant*. 2005;5(12):2954-60.
33. Tian T, Li X, Zhang J. mTOR Signaling in Cancer and mTOR Inhibitors in Solid Tumor Targeting Therapy. *Int J Mol Sci*. 2019;20(3).
34. de Fijter JW. Cancer and mTOR Inhibitors in Transplant Recipients. *Transplantation*. 2017;101(1):45-55.

35. Santacruz JF, Mehta AC. Airway complications and management after lung transplantation: ischemia, dehiscence, and stenosis. *Proc Am Thorac Soc.* 2009;6(1):79-93.
36. Sweet SC. Induction therapy in lung transplantation. *Transpl Int.* 2013;26(7):696-703.
37. Peleg AY, Husain S, Kwak EJ, Silveira FP, Ndirangu M, Tran J, et al. Opportunistic infections in 547 organ transplant recipients receiving alemtuzumab, a humanized monoclonal CD-52 antibody. *Clin Infect Dis.* 2007;44(2):204-12.
38. Bhorade S. Induction immunosuppression following lung transplantation <https://www.uptodate.com/>: UpToDate; 2019 [
39. Mohamedaly O. Bacterial infections following lung transplantation <https://www.uptodate.com/>: UpToDate
- 2019 [
40. Alexander BD, Petzold EW, Reller LB, Palmer SM, Davis RD, Woods CW, et al. Survival after lung transplantation of cystic fibrosis patients infected with *Burkholderia cepacia* complex. *Am J Transplant.* 2008;8(5):1025-30.
41. Pilarczyk K, Haake N, Heckmann J, Carstens H, Haneya A, Cremer J, et al. Is universal antifungal prophylaxis mandatory in adults after lung transplantation? A review and meta-analysis of observational studies. *Clin Transplant.* 2016;30(12):1522-31.
42. Nosotti M, Tarsia P, Morlacchi LC. Infections after lung transplantation. *J Thorac Dis.* 2018;10(6):3849-68.
43. Roux A, Mourin G, Fastenackels S, Almeida JR, Iglesias MC, Boyd A, et al. CMV driven CD8(+) T-cell activation is associated with acute rejection in lung transplantation. *Clin Immunol.* 2013;148(1):16-26.
44. Zamora M. Prevention of cytomegalovirus infection in lung transplant recipients www.uptodate.com: UpToDate; 2019 [
45. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation.* 2018;102(6):900-31.
46. Ruttens D, Verleden SE, Vandermeulen E, Bellon H, Vanaudenaerde BM, Somers J, et al. Prophylactic Azithromycin Therapy After Lung Transplantation: Post hoc Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Am J Transplant.* 2016;16(1):254-61.
47. Jomphe V, Lands LC, Mailhot G. Nutritional Requirements of Lung Transplant Recipients: Challenges and Considerations. *Nutrients.* 2018;10(6).
48. King BJ, Iyer H, Leidi AA, Carby MR. Gastroesophageal reflux in bronchiolitis obliterans syndrome: a new perspective. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28(9):870-5.
49. Anastasilakis AD, Tsourdi E, Makras P, Polyzos SA, Meier C, McCloskey EV, et al. Bone disease following solid organ transplantation: A narrative review and recommendations for management from The European Calcified Tissue Society. *Bone.* 2019;127:401-18.
50. Zachary AA, Leffell MS. HLA Mismatching Strategies for Solid Organ Transplantation - A Balancing Act. *Front Immunol.* 2016;7:575.
51. Lowery EM, Bemiss B, Cascino T, Durazo-Arvizu RA, Forsythe SM, Alex C, et al. Low vitamin D levels are associated with increased rejection and infections after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2012;31(7):700-7.
52. Yousem SA, Zeevi A. The histopathology of lung allograft dysfunction associated with the development of donor-specific HLA alloantibodies. *Am J Surg Pathol.* 2012;36(7):987-92.
53. Hakim A, Cooke KR, Pavletic SZ, Khalid M, Williams KM, Hashmi SK. Diagnosis and treatment of bronchiolitis obliterans syndrome accessible universally. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54(3):383-92.
54. Pilewski J. Chronic lung transplant rejection: Bronchiolitis obliterans <https://www.uptodate.com/>: UpToDate; 2020 [

55. Husain AN, Siddiqui MT, Holmes EW, Chandrasekhar AJ, McCabe M, Radvany R, et al. Analysis of risk factors for the development of bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(3):829-33.
56. Lyu DM, Zamora MR. Medical complications of lung transplantation. *Proc Am Thorac Soc*. 2009;6(1):101-7.
57. Bloom RD, Doyle AM. Kidney disease after heart and lung transplantation. *Am J Transplant*. 2006;6(4):671-9.
58. Ollech JE, Kramer MR, Peled N, Ollech A, Amital A, Medalion B, et al. Post-transplant diabetes mellitus in lung transplant recipients: incidence and risk factors. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;33(5):844-8.
59. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF, Jr., Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *Jama*. 2011;306(17):1891-901.
60. Campistol JM, Cuervas-Mons V, Manito N, Almenar L, Arias M, Casafont F, et al. New concepts and best practices for management of pre- and post-transplantation cancer. *Transplant Rev (Orlando)*. 2012;26(4):261-79.
61. Amital A, Shitrit D, Raviv Y, Bendayan D, Sahar G, Bakal I, et al. Development of malignancy following lung transplantation. *Transplantation*. 2006;81(4):547-51.
62. Delgado M, Fernandez R, Paradela M, De La Torre M, Gonzalez D, Garcia JA, et al. Development of neoplasms during lung transplantation follow-up. *Transplant Proc*. 2008;40(9):3094-6.
63. Magruder JT, Crawford TC, Grimm JC, Kim B, Shah AS, Bush EL, et al. Risk Factors for De Novo Malignancy Following Lung Transplantation. *Am J Transplant*. 2017;17(1):227-38.
64. Ordonez Dios IM, Montoro Ballesteros F, Vaquero Barrios JM, Cobos Ceballos MJ, Redel Montero J, Santos Luna F. Analysis of the Incidence of Noncutaneous Neoplasia After Lung Transplantation and Its Impact on Prognosis. *Transplant Proc*. 2015;47(9):2659-60.
65. Tanaka S, Chen-Yoshikawa TF, Yamada T, Hijiya K, Motoyama H, Aoyama A, et al. Malignancies after living-donor and cadaveric lung transplantations in Japanese patients. *Surg Today*. 2016;46(12):1415-9.
66. Bennett D, Fossi A, Refini RM, Gentili F, Luzzi L, Voltolini L, et al. Posttransplant solid organ malignancies in lung transplant recipients: a single-center experience and review of the literature. *Tumori*. 2016;102(6):574-81.
67. Berastegui C, LaPorta R, Lopez-Meseguer M, Romero L, Gomez-Olles S, Riera J, et al. Epidemiology and Risk Factors for Cancer After Lung Transplantation. *Transplant Proc*. 2017;49(10):2285-91.
68. Chatron E, Degot T, Salvaterra E, Dumazet A, Porzio M, Hirschi S, et al. Lung cancer after lung transplantation: An analysis of 25 years of experience in a single institution. *Clin Transplant*. 2019;33(1):e13446.
69. Grewal AS, Padera RF, Boukedes S, Divo M, Rosas IO, Camp PC, et al. Prevalence and outcome of lung cancer in lung transplant recipients. *Respir Med*. 2015;109(3):427-33.
70. Perez-Callejo D, Torrente M, Parejo C, Laporta R, Ussetti P, Provencio M. Lung cancer in lung transplantation: incidence and outcome. *Postgrad Med J*. 2018;94(1107):15-9.
71. Belli EV, Landolfo K, Keller C, Thomas M, Odell J. Lung cancer following lung transplant: single institution 10 year experience. *Lung Cancer*. 2013;81(3):451-4.
72. Strollo DC, Dacic S, Ocak I, Pilewski J, Bermudez C, Crespo MM. Malignancies incidentally detected at lung transplantation: radiologic and pathologic features. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;201(1):108-16.
73. Ahmad U, Hakim AH, Tang A, Tong MZ, Bribriesco A, Budev M, et al. Patterns of Recurrence and Overall Survival in Incidental Lung Cancer in Explanted Lungs. *Ann Thorac Surg*. 2019;107(3):891-6.
74. Daniels CE, Jett JR. Does interstitial lung disease predispose to lung cancer? *Curr Opin Pulm Med*. 2005;11(5):431-7.

75. Ahmad U, Wang Z, Bryant AS, Kim AW, Kukreja J, Mason DP, et al. Outcomes for lung transplantation for lung cancer in the United Network for Organ Sharing Registry. *Ann Thorac Surg.* 2012;94(3):935-40; discussion 40-1.
76. Raviv Y, Shitrit D, Amital A, Fox B, Rosengarten D, Fruchter O, et al. Lung cancer in lung transplant recipients: experience of a tertiary hospital and literature review. *Lung Cancer.* 2011;74(2):280-3.
77. Yserbyt J, Verleden GM, Dupont LJ, Van Raemdonck DE, Doooms C. Bronchial carcinoma after lung transplantation: a single-center experience. *J Heart Lung Transplant.* 2012;31(6):585-90.
78. Crespo-Leiro MG, Villa-Arranz A, Manito-Lorite N, Paniagua-Martin MJ, Rabago G, Almenar-Bonet L, et al. Lung cancer after heart transplantation: results from a large multicenter registry. *Am J Transplant.* 2011;11(5):1035-40.
79. Gao SZ, Chaparro SV, Perloth M, Montoya JG, Miller JL, DiMiceli S, et al. Post-transplantation lymphoproliferative disease in heart and heart-lung transplant recipients: 30-year experience at Stanford University. *J Heart Lung Transplant.* 2003;22(5):505-14.
80. Cheng J, Moore CA, Isella CJ, Glanville AR, Morrell MR, Smith RB, et al. Systematic review and meta-analysis of post-transplant lymphoproliferative disorder in lung transplant recipients. *Clin Transplant.* 2018;32(5):e13235.
81. Shannon-Lowe C, Rickinson A. The Global Landscape of EBV-Associated Tumors. *Front Oncol.* 2019;9:713.
82. Wong G, Au E, Badve SV, Lim WH. Breast Cancer and Transplantation. *Am J Transplant.* 2017;17(9):2243-53.
83. Oluwole SF, Ali AO, Shafae Z, DePaz HA. Breast cancer in women with HIV/AIDS: report of five cases with a review of the literature. *J Surg Oncol.* 2005;89(1):23-7.
84. Villeneuve PJ, Schaubel DE, Fenton SS, Shepherd FA, Jiang Y, Mao Y. Cancer incidence among Canadian kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2007;7(4):941-8.
85. De Rosa N, Paddon VL, Liu Z, Glanville AR, Parsi K. Nonmelanoma Skin Cancer Frequency and Risk Factors in Australian Heart and Lung Transplant Recipients. *JAMA Dermatol.* 2019;155(6):716-9.
86. Howard MD, Su JC, Chong AH. Skin Cancer Following Solid Organ Transplantation: A Review of Risk Factors and Models of Care. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(4):585-97.
87. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med.* 2003;348(17):1681-91.